JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 569

MIT 29 FIGUREN IM TEXT

1950

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

P. 105/50/IV

P. 312/59

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten. Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr.
Printed in Germany. Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

Inhalt des 569. Bandes

Alfred Bertho, Kurchi-Alkaloide, VII. Mitteilung. Die Konstitution des Conessins und des Conkurchins 1

Josef Schmitt, Oxalester-Kondensationen I. Die fortgesetzte Kondensation des Oxalesters mit dem Aceton. Die fortgesetzte, gemischte Kondensation des Oxalesters mit zwei verschiedenen Ketonen 17

Josef Schmitt, Oxalester-Kondensationen II. Über die gemischte Kondensation des Oxalesters mit Essigester und Aceton 28

Josef Schmitt, Oxalester-Kondensationen III. Über die gleichzeitige, fortgesetzte Kondensation des Oxalesters mit Mesityloxyd und Aceton . 32

Hans W. Ruelius und Adoline Gauhe, Über Fusarubin, einen Naphthochinonfarbstoff aus Fusarien 38

Th. Lieser und Günther Nischk, Künstliche organische Hochpolymere, V. Über lineare Poly-harnstoffe und -urethane 59

Th. Lieser und Günther Nischk, Künstliche organische Hochpolymere, VI. Hochpolymere mit Farbstoffcharakter I 66

Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Eva-Gisela Meth, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, IX. Über einen Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{22}$ (Mit 1 Figur im Text) 74

Walther Borsche † und Ulrich Wannagat, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterozyklischen Ringen XV. Systeme mit einem α-Pyron-Ring: 3,4-Indeno-cumarine 81

Manfred Heintzeler, Über die Metallierung von optisch aktivem Methyl-äthyl-acetonitril 97

Manfred Heintzeler, Über den Mechanismus des Abbaus von Silbersalzen von Carbonsäuren zu Alkyl-halogeniden 102

Theodor Wieland, Werner Kern und Richard Schring, Über Anhydride von acylierten Aminosäuren 117

Theodor Wieland und Richard Schring, Eine neue Peptid-Synthese 122

Feodor Lynen und Robert Koenigsberger, Nachweis der Phosphorylierung bei der alkoholischen Gärung durch lebende Hefe (Mit 5 Figuren im Text) 129

Helmut Holzer und Feodor Lynen, Über den aeroben Phosphatbedarf der Hefe III. Labil an die Struktur gebundenes Phosphat in lebender Hefe (Mit 2 Figuren im Text) 138

Otto Th. Schmidt und Rudolf Ladomann, Chebulagsäure aus Dividivi (IV. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe) (Mit 1 Figur im Text) . . . 149

Oskar Süs, Synthetische Versuche in der Penicillinreihe V. Versuche zum Aufbau von Zwischenprodukten der Biosynthese bei dem Penicillin G . 153

Alfred Roedig, Aufbauende Enthalogenierung von Polychlor-Verbindungen I. Über einen roten Perchlorkohlenstoff C_3Cl_4 und andere Produkte der partiellen Dechlorierung von Oktachlorpropan. (Mit 2 Figuren im Text) 161

H. D. Vogelsang, Th. Wagner-Jauregg und R. Rebling, Über die Homologen des Aethylenrhodanhydrins sowie deren Aether und Thioäther 183

Siegfried Hünig, Über die Kondensation des Crotonaldehyds mit sekundären Aminen I (Mit 8 Figuren im Text) 198

Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Günter Rummert, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, X. Mitteilung: 7,7'-Bis-desmethyl-β-carotin. (Mit 8 Figuren im Text) 226

Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Ferdinand Bohlmann. Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XIV. Aufbau des β-Carotins. (Mit 1 Figur im Text) 237

Alphabethisches Autorenregister

Bertho, Alfred, 1.

Bohlmann, Ferdinand, siehe Hans Herloff Inhoffen und Günter Rummert.

Bohlmann, Ferdinand, siehe Hans Herloff Inhoffen und Horst Pommer.

Borsche, Walther † und Ulrich Wannagat, 81.

Gauhe, Adeline, siehe Hans W. Ruelius.

Heintzeler, Manfred, 97.

Heintzeler, Manfred, 102.

Holzer, Helmut und Feodor Lynen, 138.

Hünig, Siegfried, 198.

Inhoffen, Hans Herloff, Horst Pommer und Eva-Gisela Meth, 74.

Inhoffen, Hans Herloff, Ferdinand Bohlmann und Günter Rummert, 226.

Inhoffen, Hans Herloff, Horst Pommer und Ferdinand Bohlmann, 237.

Kern, Werner, siehe Theodor Wieland und Richard Sehring.

Koenigsberger, Robert, siehe Feodor Lynen.

Lademann, Rudolf, siehe Otto Th. Schmidt.

Lieser, Th. und Günther Nischk, 59.

Lieser, Th. und Günther Nischk, 66.

Lynen, Feodor und Robert Koenigsberger, 129.

Lynen, Feodor, siehe Helmut Holzer.

Meth, Eva-Gisela, siehe Hans Herloff Inhoffen und Horst Pommer.

Nischk, Günther, siehe Th. Lieser.

Pommer, Horst, siehe Hans Herloff Inhoffen und Eva-Gisela Meth.

Pommer, Horst, siehe Hans Herloff Inhoffen und Ferdinand Bohlmann.

Rebling, R., siehe H. D. Vogelsang und Th. Wagner-Jauregg.

Roedig, Alfred, 161.

Ruelius, Hans W. und Adeline Gauhe, 38.

Rummert, Günter, siehe Hans Herloff Inhoffen und Ferdinand Bohlmann.

Sehring, Richard, siehe Theodor Wieland und Werner Kern.

Sehring, Richard, siehe Theodor Wieland.

Süs, Oskar, 153.

Schmidt, Otto Th. und Rudolf Lademann, 149.

Schmitt, Josef, 17.

Schmitt, Josef, 28.

Schmitt, Josef, 32.

Vogelsang, H. D., Th. Wagner-Jauregg und R. Rebling, 183.

Wagner-Jauregg, Th., siehe H. D. Vogelsang und R. Rebling.

Wannagat, Ulrich, siehe Walther Borsche †.

Wieland, Theodor, Werner Kern und Richard Sehring, 117.

Wieland, Theodor und Richard Sehring, 122.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 569 · HEFT 1

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim / Bergstr. 1950 · Band 569 · Heft 1 · Seiten 1 — 80

Inhalt

Alfred Bertho, Kurchi-Alkaloide, VII. Mitteilung: Die Konstitution des Conessins und des Conkurchins 1

Josef Schmitt, Oxalester-Kondensationen I. Die fortgesetzte Kondensation des Oxalesters mit Aceton. Die fortgesetzte, gemischte Kondensation des Oxalesters mit zwei verschiedenen Ketonen 17

Josef Schmitt, Oxalester-Kondensationen II. Über die gemischte Kondensation des Oxalesters mit Essigester und Aceton 28

Josef Schmitt, Oxalester-Kondensationen III. Über die gleichzeitige, fortgesetzte Kondensation des Oxalesters mit Mesityloxyd und Aceton 32

Hans W. Ruelius und Adeline Gauhe, Über Fusarubin, einen Naphthochinonfarbstoff aus Fusarien (Mit 1 Figur im Text) 38

Th. Lieser und Günther Nischk, Künstliche organische Hochpolymere, V. Über lineare Poly-harnstoffe und -urethane 59

Th. Lieser und Günther Nischk, Künstliche organische Hochpolymere, VI. Hochpolymere mit Farbstoffcharakter I 66

Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Eva-Gisela Meth, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, IX. Über einen Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{25}$ (Mit 1 Figur im Text) 74

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18,— zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft DM 6,50.

Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 5. Juli 1950.

POLITECH

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

569. Band

Kurchi-Alkaloide, VII. Mitteilung[1]): Die Konstitution des Conessins und des Conkurchins

Von *Alfred Bertho*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München, Außenstelle Weilheim/Obb.)

(Eingelaufen am 3. Februar 1950)

Conessin, das Hauptalkaloid der indischen und afrikanischen Holarrhena-Arten, ist ein ditertiäres Alkaloid von der Zusammensetzung $C_{24}H_{40}N_2$. Den Hofmannschen Abbau seines Dimethyl-diammoniumhydroxyds konnten erst E. Späth und O. Hromatka[2]) restlos aufklären. Er führt unter Abspaltung von Trimethylamin zu einer tertiären Base $C_{23}H_{35}N$, dem Apoconessin, das neben der ursprünglich im Conessin vorhandenen einzigen Doppelbindung zwei weitere, durch den Abbau entstandene Doppelbindungen besitzt und zur Base $C_{23}H_{41}N$ hydrierbar ist. Apoconessin ließ sich nach Hofmann nicht weiter abbauen. Nur die Behandlung seines Chlormethylates nach Emde mit Natriumamalgam führte Späth und Hromatka[2]) zu einem stickstofffreien Produkt, einem Kohlenwasserstoff $C_{21}H_{30}$ vom Schmp. 74°. Dieser Kohlenwasserstoff besitzt drei Doppelbindungen, wie sie auch im Apoconessin vorliegen. Er ließ sich nach jenen Autoren zu einem Kohlenwasserstoff $C_{21}H_{36}$ vom Schmp. 56—58° hydrieren, der aber nicht identifiziert werden konnte. Conessin enthält demnach drei N-Methyle, von denen zwei in einer seitenständigen Dimethylamino-Gruppe vorliegen, die in der ersten Stufe des erwähnten Abbaues als Trimethylamin erscheinen, während das dritte Methyl, dem Ringstickstoff eines heterocyclischen Ringes angehörig, der dort geöffnet wurde, erst beim Vorgang nach Emde mit diesem Stickstoff als Trimethylamin abgespalten wird. Aus diesen Vorgängen schlossen Späth und Hromatka, daß Conessin aus einem System von vier hydrierten Ringen

[1]) A. 557, 220 (1947), IV. Ber. 80, 316 (1947), V. A. 558, 62 (1947), VI.
[2]) Ber. 63, 126 (1930).

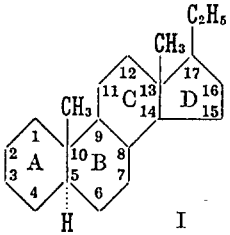
bestünde, dem als fünfter der Heterocyclus angegliedert ist, der im Abbau-Kohlenwasserstoff als Seitenkette auftritt. Wegen der leichten Öffnung des Heterocyclus zogen Späth und Hromatka für diesen ein Tetrahydro-isochinolin-System in Erwägung, für welches dieses Verhalten typisch ist.

R. D. Haworth, J. McKenna und N. Singh[3,4]) haben bei Nacharbeitung der Versuche von Späth und Hromatka als Hydrierungsprodukt des Kohlenwasserstoffs $C_{21}H_{30}$ etwa hälftig zwei isomere Kohlenwasserstoffe der Zusammensetzung $C_{21}H_{36}$ erhalten, von denen der eine vom Schmp. 84° sich als Allopregnan[5]) erwies, während der andere vom Schmp. 56—58° mit dem von Späth und Hromatka ausschließlich erhaltenen identisch ist, jedoch kein Pregnan darstellt. Man darf annehmen, daß im Späthschen Kohlenwasserstoff ein Stereoisomeres des Allopregnans vorliegt, das im Gerüst mit diesem übereinstimmt, jedoch durch eine im Sinne von *cis-trans* andersartige Wasserstoffaddition an einer oder mehreren Doppelbindungen des Kohlenwasserstoffs $C_{21}H_{30}$ zustande kam. Damit reihen sich Conessin und seine Begleitbasen in die Gruppe der Steroid-Alkaloide ein, von denen eine größere Anzahl, wie Solanidin[6,7]), Solasodin[8]), die Veratrum-Alkaloide[9]) usw. in ihrer Konstitution bereits völlig oder zu einem guten Teil bekannt sind.

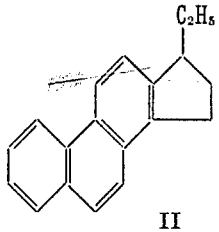
S. Siddiqui und V. Sharma[10]) haben bei der Zersetzung des trockenen Conessin-di-hydrojodides in der Hitze einen Kohlenwasserstoff $C_{21}H_{30}$ erhalten, der nicht mit dem Späthschen identisch war. Dieser von jenen Autoren als „Conessen" bezeichnete Kohlenwasserstoff, in dem sich mit Schwierigkeit drei Doppelbindungen nachweisen ließen, wurde kürzlich von Haworth, McKenna und Singh[3,4]) der Dehydrierung mit Selen unterworfen, wobei zwei Kohlenwasserstoffe von der Zusammensetzung $C_{19}H_{18}$ (Schmp. 78—79°) und $C_{19}H_{16}$ (Schmp. 194 bis 195°) erhalten wurden, von denen der erstere sich im wesentlichen mit dem Äthylhomologen des sogenannten Dielsschen Kohlenwasserstoffs, nämlich mit 3′-Äthylcyclopenteno-phenanthren (II) als identisch erwies, der bereits von B. Riegel, M. H. Gold und M. A. Kubico[11]) synthetisiert worden war und auch von Haworth und Mitarbeitern im Verlauf der erwähnten Arbeit synthetisch gewonnen wurde.

---

[3]) Nature 162, 22 (1948).
[4]) Chem. Soc. 1949, 831.
[5]) M. Steiger und T. Reichstein, Nature 141, 202 (1938); Helv. 21, 161 (1938).
[6]) O. Prelog und S. Szpilfogel, Helv. 25, 1306 (1942); 27, 390 (1944).
[7]) L. H. Briggs, R. P. Newbold und N. E. Starc, Chem. Soc. 1942, 3.
[8]) H. Rochelmeyer, Arch. 274, 543 (1936); 275, 336 (1937); 277, 329 (1939).
[9]) L. C. Craig und W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. 141, 260 (1941).
[10]) Proc. Ind. Acad. 6 A, 191 (1937).
[11]) Am. Soc. 65, 1772 (1943).



I



II

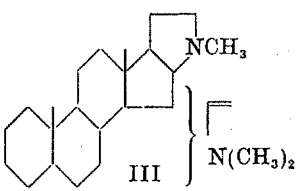
Früher wurde von mir gezeigt[12]), daß das mengenmäßig in der indischen Kurchi-Rinde dem Conessin nicht viel nachstehende zweite Hauptalkaloid Conkurchin, $C_{21}H_{32}N_2$, das zwei Doppelbindungen, kein N-Methyl, jedoch eine freie Aminogruppe enthält, durch partielle Hydrierung in Dihydroconkurchin, $C_{21}H_{34}N_2$, übergeführt werden kann, das bei der Permethylierung Conessin ergibt. Conessin ist demnach Trimethyl-dihydroconkurchin. Dessen schwer hydrierbare Doppelbindung ist also an gleicher Stelle auch im Conkurchin vorhanden. Bei der für das Conkurchin typischen, leichter hydrierbaren zweiten Doppelbindung handelt es sich dagegen um eine dem heterocyclischen Ring angehörigen C,N-Doppelbindung. In Übereinstimmung damit lieferte direkte Einwirkung von Jodmethyl auf Conkurchin das Di-jodmethylat des N,N-Dimethylconkurchins[12]), während saure Hydrolyse des Monojodmethylates des N-Salicylal-conkurchins zum Monojodmethylat des Conkurchins selbst führt[13]). Die Monojodmethylate der Aryliden-Verbindungen des Conkurchins lassen sich mit Silberoxyd in Pseudo-ammoniumbasen überführen. Conkurchin war nach diesen Befunden eine primär-tertiäre Base. Da aber bei der Einwirkung von Methyljodid in Äthanol, Methanol und Aceton neben dem Di-jodmethylat des N,N-Dimethyl-conkurchins (s. o.) ein basischer Anteil $C_{22}H_{34}N_2$ entstand, der außer jedem Zweifel eine Methylgruppe am Ringstickstoff enthält und der nach Blockierung der unmethyliert gebliebenen Aminogruppe mit Salicylaldehyd in Form einer wohldefinierten krystallisierten Molekülverbindung der Salicylal-Komponente mit dem betreffenden Lösungsmittel bzw. — im Falle des Acetons — als Hydrat gefaßt werden konnte, mußte Conkurchin auch in einer tautomeren Form als primär-sekundäre Base zu reagieren imstande sein[13]).

Die Auffindung des Allopregnans und des 3′-Äthylcyclopentenophenanthrens zusammen mit dem von mir klargestellten Verhalten des Heterocyclus im Conkurchin eröffnet jetzt die Möglichkeit, für Conessin und für Conkurchin, sowie für alle aus jenem durch partielle oder vollständige Entmethylierung abzuleitenden Kurchi-Basen[14]) Konstitu-

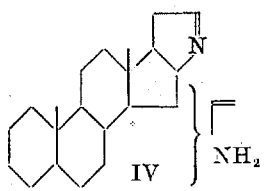
[12]) A. Bertho, A. 555, 214 (1944).
[13]) A. Bertho, Ber. 80, 318 (1947).
[14]) S. Siddiqui, Proc. Indian. Acad. A3 249 (1936); C 1936 II, 1734.

tionsformeln aufzustellen, die bis auf die Lage der Conessin-Doppelbindung und die Stellung der seitenständigen basischen Gruppen ($N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, NH_2) vollständig sind.

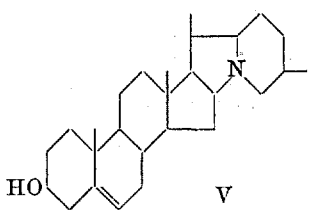
Im Allopregnan sind sämtliche C-Atome des Conessin-Gerüstes enthalten, da die restlichen 3 C-Atome im Conessin auf die N-Methylgruppen entfallen. Seine 17ständige Äthylgruppe, die strukturell der Äthylgruppe des 3′-Äthylcyclopenteno-phenanthrens entspricht, kann nach dem eingangs Gesagten nur aus dem Heterocyclus des Conessins, und zwar aus einem stickstoffhaltigen ankondensierten Fünfring-System hervorgegangen sein. Der Stickstoff dieses Fünfrings trägt im Conessin eine Methylgruppe, während er im Conkurchin mit dem benachbarten C-Atom durch eine, wie oben gezeigt wurde, verschiebbare Doppelbindung verknüpft ist. Die sowohl im Conessin als auch — an gleicher Stelle — im Conkurchin vorhandene „Conessin-doppelbindung" liegt keinesfalls in diesem Heterocyclus, da nach den Ergebnissen der Messung der UV-Absorption beim Conkurchin[13]) diese Doppelbindung nicht in Konjugation zur C,N-Doppelbindung des Conkurchins stehen kann, was ihre Lage im Heterocyclus, auch wenn man die tautomere Iminform berücksichtigt, unter allen Umständen ausschließt. Als einzige Möglichkeit der Angliederung des Heterocyclus bleibt wegen der 13ständigen Methylgruppe die Angliederung in 16,17-Stellung des Steroidkerns. Dies führt zur Aufstellung der Formeln III und IV für Conessin bzw. Conkurchin. Conessin erweist sich demnach



III



IV



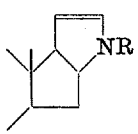
V

als ein Derivat des N-Methylpyrrolidins, während Conkurchin ein solches des Δ^1-Pyrrolins ist. Ein derartiger an den Steroidkern angegliederter Stickstoff-Heteroring ist auch im Solanidin (V) enthalten, allerdings mit dem Unterschied, daß die C,N-Bindung gleichzeitig einem Piperidin-Ring angehört. In der hier geforderten einfachen Form ist ein Gesamt-

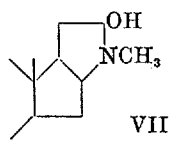
Ringsystem bisher nicht aufgefunden worden. Daher kann auch hinsichtlich der besonderen Erscheinungen beim Hofmannschen Abbau, der beim Conessin ungewöhnlich leicht erfolgt, nicht auf Analogiefälle zurückgegriffen werden, umsoweniger als selbst die einfachste Kombination der beiden Fünfringe allein nicht bekannt geworden ist.

Nicht zuletzt diese leichte Ringöffnung, wie sie für N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline typisch ist, war zusammen mit den Tautomerie-Erscheinungen beim Conkurchin und dem Auftreten von Pseudoammoniumbasen, die in der Pyrrolinreihe nur ganz vereinzelt bekannt sind[15]), für die mit allem Vorbehalt gemachte vorläufige Annahme eines heterocyclischen Sechsringes maßgebend[16]). Unter gleichen Bedingungen wird der Heterocyclus beim Dihydro-conessin jedoch nicht geöffnet[17]). Dies wäre leicht verständlich, wenn die „Conessindoppelbindung" eine bicyclische zwischen Ring D und dem Heterocyclus wäre. Dieser Fall scheidet aber, wie oben erwähnt, aus.

VIa gibt die Iminoform (R = H), VI b die N-Methylbase (R = CH_3) des Conkurchins wieder, VII die nur in Form der Aryliden-Komponenten erhältlichen Pseudoammoniumbasen des Conkurchins.



VIa: R = H
VIb: R = CH_3



VII

Das Δ^1-Pyrrolin, als dessen Derivat das Conkurchin anzusprechen ist, ist bemerkenswerterweise erst in allerjüngster Zeit von C. Schöpf und F. Bossert[18]) aufgefunden worden. Es ist im Gegensatz zum Δ^1-Piperidein[19]) in monomolekularem Zustand beständig. Zwar sind von ihm ausgehend quartäre Salze ebensowenig wie N-Methyl-Δ^2-pyrrolin erhalten worden, jedoch liefert 2-Methyl-Δ^1-pyrrolin mit Dimethylsulfat glatt N,2-Dimethyl-Δ^2-pyrrolin, was der Bildung der N-Methylbase aus Conkurchin entspricht*). Die besonders charakteristische Reaktion des Δ^1-Pyrrolins mit o-Aminobenzaldehyd konnte am Conkurchin bisher noch nicht nachgeprüft werden, da keine Base mehr zur Verfügung stand.

In guter Übereinstimmung mit der gegebenen Konstitutionsformel für das Conessin steht das Ergebnis der C-Methylbestimmung nach

[15]) C. F. H. Allen, M. R. Gilbert und D. M. Young, J. Org. Chem. 2, 227 (1937).
[16]) A. Bertho, Angew. Chem. A, 59, 278 (1947). Vortragsreferat.
[17]) A. Bertho, A. 558, 69 (1947).
[18]) Diss. Friedrich Bossert, Techn. Hochsch. Darmstadt, 1948.
[19]) C. Schöpf, Angew. Chem. 59, 29 (1947).
*) Privatmittlg. von Herrn Prof. C. Schöpf, für die ich zu großem Danke verpflichtet bin.

Kuhn-Roth*), die 1,28 C-Methyle ergab, während die Theorie den Wert 2 verlangt. Zum Vergleich sei angeführt, daß beim Solanidin, das vier C-Methyle besitzt, der Wert 2,25 gefunden wurde[20]). Mit diesem Ergebnis verträgt sich auch die Auffassung sehr gut, daß der Kohlenwasserstoff von Späth lediglich ein Stereoisomeres des Allopregnans ist.

Als wertvoller Hinweis für das Vorhandensein eines Pyrrolidin-Rings im Conessin ist die Tatsache zu werten, daß die bei der trockenen Zersetzung des Conessins in der Hitze entweichenden Dämpfe positive Fichtenspanreaktion geben, die besonders stark ist, wenn man die Probe nach W. Dilger[21]) mit (holzschliffhaltigem) Zeitungspapier anstellt. Im Gegensatz hierzu sind die bei der trockenen Zersetzung des Apoconessins, in dem der Fünfring geöffnet ist, entweichenden Dämpfe nicht pyrrolhaltig und die Pyrrolrot-Reaktion dementsprechend negativ.

Für die Lage der „Conessindoppelbindung" und die Stellung der seitenständigen basischen Gruppen — im Falle des Conessins $N(CH_3)_2$, im Falle des Conkurchins NH_2 — ergeben sich aus den bisher geschilderten Tatsachen nur Anhaltspunkte ausschließender Natur, insofern diese beiden Strukturelemente jedenfalls in keiner Beziehung zum heterocyclischen Teil der beiden Moleküle stehen.

Die Tatsache, daß Dihydro-conessin unter den Bedingungen des Conessin-Abbaues nach Hofmann nicht zu einem Dihydro-apoconessin abgebaut wird, bleibt jedoch schwer verständlich, weil die Doppelbindung an anderer Stelle als im Heterocyclus voraussichtlich keinen derartig großen Unterschied im Verhalten des Conessins und seines Dihydroproduktes verursachen dürfte. Eine Erklärung für dieses verschiedenartige Verhalten könnte darin gesucht werden, daß die „Conessindoppelbindung" für die leichte Ablösung der seitenständigen basischen Gruppe Voraussetzung ist und erst nach deren Eliminierung die Öffnung des Ringes eintritt. Es wäre dann eventuell damit zu rechnen, daß, wie weiter unten ausgeführt wird, die Beseitigung der basischen seitenständigen Gruppe durch Hofmannschen Abbau im Apoconessin zur Ausbildung eines konjugierten Systems unter Einbeziehung der „Conessindoppelbindung" führt. Jedoch zeigt das UV-Spektrum des drei Doppelbindungen enthaltenden Apoconessins keine merklichen Anzeichen für eine Konjugation zweier oder aller dieser Doppelbindungen**). In Übereinstimmung damit steht, daß Apoconessin unter keinen Umständen Maleinsäureanhydrid zu addieren vermag. Eine nahe

*) Herr Prof. R. Kuhn hatte die Liebenswürdigkeit, die C-Methylbestimmung für mich ausführen zu lassen.

[20]) C. Schöpf und R. Hermann, Ber. 66, 305 (1933).

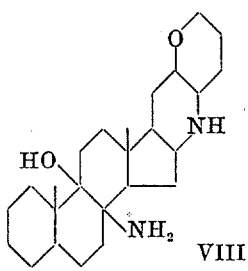
[21]) Dipl.-Arbeit W. Dilger, Mainz 1949. S. bei Th. Wieland, A. 564, 154 (1949).

**) Ich bin auch in diesem Falle Herrn Prof. G. Kortüm, Tübingen, für die Fertigstellung des UV-Spektrums zu großem Dank verpflichtet. — Das Spektrum konnte aus technischen Gründen nur bis 42300 cm^{-1} (=236 $m\mu$) aufgenommen werden.

Nachbarschaft der „Conessindoppelbindung" und der seitenständigen basischen Gruppe scheint demnach nicht sehr wahrscheinlich.

Andererseits hat es den Anschein, als ob die lediglich im Conkurchin vorhandene Doppelbindung im Heterocyclus („Conkurchindoppelbindung") die Kondensationsfreudigkeit des Conkurchins gegenüber aromatischen Aldehyden bedingt, denn Dihydro-conkurchin und ebenso Tetrahydro-conkurchin lassen sich nicht auf die gleiche spielende Art und Weise wie Conkurchin mit aromatischen Aldehyden zu Schiffschen Basen kondensieren, so daß man also einen stark induktiven Effekt der „Conkurchindoppelbindung" auf die Aminogruppe und somit deren gegenseitige Nachbarschaft in Erwägung ziehen müßte. Da dies voraussichtlich nicht der Fall ist, könnten ausgesprochene Basizitäts-Unterschiede eine Rolle spielen.

Erschwerend bei der Konstitutions-Ermittlung der beiden Kurchi-Basen macht sich also jedenfalls der Umstand bemerkbar, daß zwei basische Gruppen in ihrem Molekül vorhanden sind. Sie nehmen, wenn man von dem von G. Barger und H. L. Fränkel-Conrat[22]) untersuchten Solanocapsin $C_{26}H_{34}O_2N_2$ und Solanocapsidin $C_{28}H_{44}O_4N_2$ absieht, die ebenfalls zwei basische Gruppen enthalten, insofern unter den Steroid-Alkaloiden eine Sonderstellung ein. Barger und Fränkel-Conrat erteilen dem Solanocapsin Formel VIII. Bei Einwirkung



VIII

von salpetriger Säure wird in ihm der Ringstickstoff nitrosiert und die primäre Aminogruppe durch Hydroxyl ersetzt, was die Ausbildung einer Doppelbindung C_8-C_9 zur Folge haben soll. Oxydation der so entstandenen Verbindung soll unter Verlust der Ringe A und B zu einer Dicarbonsäure $C_{15}H_{23}ONH(COOH)_2$ führen, deren beide Carboxyle aus C_8 und C_9 hervorgegangen sind. Der Aufbau der anderen Ringe entbehrt der experimentellen Stütze. Aus dem Verhalten des Solanocapsins ergeben sich jedenfalls keine Vergleichsmöglichkeiten für Conessin und insbesondere Conkurchin, welch letzteres ebenfalls eine primäre Aminogruppe trägt, weil diese, wie ich wiederholt versucht habe, bei der Einwirkung von salpetriger Säure und Salpetrigsäureestern nicht eliminiert wird.

Untersucht man die Beziehung der „Conessindoppelbindung" und der basischen seitenständigen Gruppe zueinander weiter, so wird man zunächst aus Analogiegründen daran zu denken haben, daß, wie im Cholesterin und den meisten Steroid-Alkaloiden die Hydroxylgruppe, im Falle der Kurchi-Basen die seitenständige basische Gruppe $(N(CH_3)_2$,

[22]) Chem. Soc. **1936**, 1537.

$NHCH_3$, NH_2) in C_3-Stellung steht, während sich die erwähnte Doppelbindung ebenso wie in jenen Verbindungen (Cholesterin, Solanidin, Jervin) zwischen C_5 und C_6 oder aber wie im Allocholesterin zwischen C_4 und C_5 befinden könnte. Die schwere Austauschbarkeit der Aminogruppe im Conkurchin hätte in dem entsprechenden Verhalten des Hydroxyls in 3-Stellung beim Cholesterin ihre Parallele. Für diese Auffassung von der 3-Ständigkeit der basischen Gruppe ergeben sich weitere Stützen. Conessin ist, wie ich neuerdings feststellte, zu einem hohen Betrag (mehr als 70%) als Digitonid fällbar. Da im allgemeinen nur 3-(β)-ole (mit *cis*-Ständigkeit von 3-OH und 10-CH_3) unter den Sterinen und Sterin-Alkaloiden (Solanidin[6]), Solasodin[23])) diese Fällbarkeit zeigen — Strophantidin[24]) (mit -CHO in 10-Stellung) und das Veratrum-Alkaloid Jervin[25]) machen eine Ausnahme —, 3(α)-ole dagegen nicht, wäre das Conessin, ähnliches Verhalten von Hydroxyl- und Dimethylamino-Gruppe vorausgesetzt, als 3(β)-Verbindung charakterisiert.

Vom Cholesteryl-3-phenylamin[26]) und vom Cholesteryl-3-benzylamin[27]), die beide durch Erhitzen des Toluolsulfosäureesters des Cholesterins mit der betreffenden Base erhalten werden können, ist bezüglich der Fällbarkeit mit Digitonin nichts bekannt. Diese Kenntnis wäre zum Vergleich wertvoll gewesen. Der analoge Austausch mit abs. oder benzolischem Dimethylamin in der Bombe bei 180° gelang mir nicht.

Solanocapsin[22]) gibt erwartungsgemäß keine Digitoninfällung.

Im Abbauprodukt Allopregnan liegt *trans*-Anordnung der Ringe A und B vor, was mit einer 5,6-Doppelbindung im Conessin bzw. im Späthschen Kohlenwasserstoff $C_{21}H_{30}$ vereinbart werden könnte, weil bei der Hydrierung der 5,6-Doppelbindung in Sterinen im allgemeinen *trans*-Addition des Wasserstoffs erfolgt. Jedoch können in solchen Fällen auch Koprostan-Derivate entstehen. Den ersten einwandfreien Fall dieser Art haben T. Reichstein und A. Lardon[28]) vor einiger Zeit aufgefunden. Allocholesterin mit 4,5-Doppelbindung liefert bei der katalytischen Hydrierung mit Platin und Wasserstoff ausschließlich Koprosterin, in dem die Ringe A und B *cis*-verknüpft sind[29]), was sich mit einer 4,5-Doppelbindung im Späthschen Kohlenwasserstoff $C_{21}H_{30}$ schlecht in Einklang bringen läßt. Verträglich mit beiden Lagen wäre die Existenz des Conessin-epoxyds $C_{24}H_{40}ON_2$, das, wie neuerdings festgestellt wurde, neben Dioxy-dihydro-conessin und einer Verbindung $C_{48}H_{80}O_5N_4$ bei der Einwirkung von Aceto-persäure[30]) auf

[23]) H. Rocholmeyer, Arch. 277, 329 (1939).
[24]) Vgl. Pl. Plattner, Helv. 30, 1435 (1947).
[25]) W. A. Jacobs und Y. Sato, J. Biol. Chem. 175, 57 (1948).
[26]) A. Müller und E. Bátyka, Ber. 74, 707 (1941).
[27]) H. Mc. Kennis jr., Am. Soc. 70, 675 (1948).
[28]) Helv. 24, 955 (1941).
[29]) Vgl. R. Schoenheimer und E. A. Evans jr., J. Biol. Chem. 114, 567 (1936).
[30]) W. C. Smit, Rec. 49, 675 (1930).

Conessin entsteht. Bemerkenswerterweise bildet sich dabei kein N-Oxyd. Epoxyde sind sowohl in der Allocholesterin-Reihe als auch in der Cholesterin-Reihe bekannt. Dieses Epoxyd ist wie die Sterin-epoxyde mit Wasser aufpaltbar, eine Reaktion, die im vorliegenden Fall wie bei α-Cholesterinoxyd[31]) bereits bei 115—125° erfolgt und praktisch quantitativ zu Dioxy-dihydro-conessin führt.

Der auffällig hohe Schmp. dieser Verbindung, 293—294°, der rund 170—190° über den Schmelzpunkten des Conessins bzw. des Dihydro-conessins liegt, gab Veranlassung, nach ähnlichen Schmelzpunkts-Differenzen zwischen Triolen und -olen bei den Sterinen zu suchen, wobei die stillschweigende Voraussetzung gemacht wurde, daß das 3ständige Hydroxyl als Substituent einen ähnlichen Einfluß ausübt wie die 3ständige Dimethylaminogruppe. *Cis-* und *trans*-Cholestan-3,5,6-triol, die beide aus Cholesterin zugänglich sind, zeigen diese Abnormität nicht. Ihre Schmpp. 238,5—239,5°[32]) bzw. 238—239°[31]) liegen nur eben 90° bzw. knapp 100° über jenem des Cholesterins (148,5°) und Cholestans (140—142°). Bei den von den Allocholesterinen sich ableitenden entsprechenden Komponenten sind andererseits diese großen Schmelzpunkts-Differenzen bekannt. Ein durch Aufspaltung von 3(α)-Oxy-4(β),5-oxidokoprostan erhältliches 3(α)4,5-triol schmilzt bei 295—297°[33]). Ein 3(β)4,5-triol ist meines Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben. Diese eben angeführten Tatsachen könnten indessen höchstens Hinweise für eine Lage der Doppelbindung in 4,5-Stellung sein.

Die Entstehung des Apoconessins, das durch Einführung einer Doppelbindung in Ring A zustande kommt — von der bei der Öffnung des Heterocyclus außerdem eintretenden Doppelbindung abgesehen —, ließe in beiden der diskutierten Fälle konjugierte Doppelbindungen erwarten, wobei bei ursprünglicher Δ^4-Bindung die neueintretende in Δ^2, bei Δ^5-Bindung in Δ^3 anzunehmen wäre. Wie erwähnt, sind indessen aus dem UV-Spektrum des Apoconessins keinerlei Hinweise für eine Konjugation zu entnehmen.

Die Lage der „Conessindoppelbindung" in Δ^1 und Δ^5 scheidet also aus, ebenso wie ihre Lage im Heterocyclus.

Auch Δ^1-Stellung würde zur Konjugation führen und kommt schon wegen der schweren Hydrierbarkeit des Conessins nicht in Frage.

Die „Conessindoppelbindung" zeigt gegenüber den verschiedenen chemischen Eingriffen ein widerspruchsvolles Verhalten, ebenso wie die dabei auftretenden Produkte. Ihre schwere Hydrierbarkeit ist auffällig und ließe darauf schließen, daß sie bicyclisch bzw. semicyclisch ist. Andererseits addiert sie leicht unter dem Einfluß der meisten starken Oxydationsmittel, wie Permanganat, Chromsäureanhydrid, Cerisulfat, Persäuren usw., zwei Hydroxyle unter Bildung des sehr stabilen, schon wiederholt erwähnten Dioxy-dihydro-conessins. Weil diese Verbindung leicht in ein Diacetat bzw. ein Dibenzoat übergeführt werden

[31]) Th. Westphalen, Ber. **48**, 1064 (1915). H. Lettré und M. Müller, Ber. **70**, 1947 (1937).

[32]) A. Windaus, Ber. 40, 257 (1907), M. J. Uschakow und A. I. Ljutenberg C 1938 II, 4489.

[33]) Pl. Plattner, H. Henrici und A. B. Kulkarni, Helv. **31**, 451 (1937).

kann, wird man ihr nicht ohne weiteres ein oder zwei tertiäre Hydroxyle zubilligen können.

D. H. R. Barton[34]) hat neuerdings mit viel Erfolg die Methode der molekularen Rotations-Differenzen zur Konstitutionsermittlung in der Sterin-Reihe herangezogen, die die Beziehungen zwischen Unterschieden im Molekelbau und Differenzen der optischen Drehung ausnutzt[35]). Sie kann insbesondere auch zur Ermittlung der Lage der Doppelbindung im Sterin-Gerüst dienen. In der homologen Reihe Cholestanol, Ergostanol, Stigmastanol verursachen gleichartige Veränderungen am C_3 in allen drei Fällen eine Veränderung der molekularen Drehung (Rotationsdifferenz) um praktisch den gleichen Betrag. Abweichungen kommen durch „Vicinalwirkung" der der funktionellen Gruppe am C_3 benachbarten Gruppen zustande. In der Äthylenreihe müssen im Falle der Stenole vier gesättigte C-Atome[36]) zwischen der Äthylengruppe und dem C_3 liegen, wenn keine optische Anomalie auftreten soll. Änderung der Steroid-Seitenkette hat meistens keine Nachbarschaftswirkung auf C_3, was sich aus dem optischen Verhalten der drei Stanole und ihrer homologen 3-Derivate ergibt.

Für ein Vorgehen nach den eben erwähnten Prinzipien in der Reihe der Kurchi-Alkaloide ist das Untersuchungsmaterial noch zu lückenhaft. Jedoch kann man auch nach Barton die Differenzen der molekularen Drehwerte zwischen den gesättigten und den entsprechenden ungesättigten Verbindungen, wie weiter unten ausgeführt wird, zur Struktur ermittlung, d. h. in unserem Falle zur Ermittlung der Lage der Doppelbindung im Steroidgerüst heranziehen. Eine Entscheidung nach den zuerst genannten Richtlinien im Sinne von Barton wäre im Falle einer 4,5- bzw. 5,6ständigen Doppelbindung im Steringerüst wegen der Vicinalwirkung an und für sich nicht möglich und ist nach dem früher Gesagten auch nicht mehr nötig, doch pflichte ich der Meinung von R. D. Haworth c. s.[37]) nicht bei, daß 5,6-Stellung der Doppelbindung schon allein deswegen nicht möglich wäre, weil neben Allopregnan kein Pregnan gefunden würde, denn wie gesagt erfolgt in Δ^5-Derivaten *trans*-Addition des Wasserstoffs bevorzugterweise.

Bestimmt auszuschließen sind auch die Stellungen Δ^6 und $\Delta^{11,12}$, dies wegen der ungewöhnlich schweren Hydrierbarkeit des Conessins. Wegen der fehlenden Konjugation im Conkurchin kommt für die Lage der „Conessindoppelbindung" jedenfalls, wie oben ausgeführt wurde, der Heterocyclus nicht in Betracht, ebensowenig aber auch weiterhin die Lage $\Delta^{15,16}$. Die fehlende Konjugation im Apoconessin, bei dem eine der beiden neu eintretenden Doppelbindungen voraussichtlich in 16—17 erscheint, schließt die Lage 14—15 aus. Von den verbleibenden drei Möglichkeiten 7—8, 9—11, 8—14, die schließlich für die „Conessin-

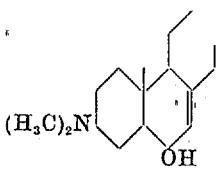
[34]) Zusammenfassende Darstellung: Angew. Chem. **61**, 57 (1949).

[35]) Die Ermittlung der Struktur der Azidogruppe erfolgte durch eine mit dieser verwandten Methode. Vgl. A. Bertho, Ber. **63**, 836 (1930); A. **562**, 229 (1949).

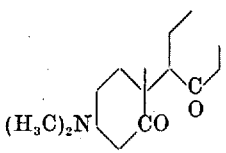
[36]) Im Falle des Cholesten-6-ol-3(β) sind jedoch bereits zwei C-Atome Abstand ausreichend. Vgl. Naturo **1949**, 316.

[37]) Loc. cit[4]). S. 834. Anm. während der Korrektur: In ihrer letzten Arbeit (Chem. Soc. **1949**, 3127) halten Haworth c. s. diese Lage jedoch für möglich.

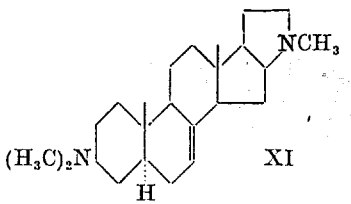
doppelbindung" in Frage kommen, muß den beiden ersteren der Vorzug gegeben werden, weil sie gut die glatte Bildung von α-Oxyconessin bei der Oxydation mit Selendioxyd — Eintritt des Hydroxyls in Allylstellung, also an C_6 bzw. C_{12} — erklären. Im übrigen kann auf eine Reihe von Sterinen mit gleicher Lage der Doppelbindungen verwiesen werden. Für die Entscheidung zugunsten von 7—8 sind schließlich zwei Gründe maßgebend. Sie erfolgt einerseits unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei der Oxydation des α-Oxyconessins (IX) mit Permanganat in Aceton ein Körper $C_{22}H_{31}O_2N_2$ entsteht, der noch alle drei im Conessin ursprünglich vorhandenen N-Methyle enthält, in dem also unter Aboxydation von C_6 und C_7, d. h. der Gruppe —CHOH—CH=, an C_5 und C_8 je eine Ketogruppe entstanden ist (X), ein Vorgang, wie er analog im anderen Falle nur unter Elimination der CH_3-gruppe in C_{13} möglich wäre. Der Nachweis dieser beiden Ketogruppen steht allerdings noch aus, jedoch gelang es mittlerweile, die Sauerstoffunktion im α-Oxyconessin durch Gewinnung eines Acetates eindeutig festzulegen. Der zweite Grund für die Festlegung der „Conessindoppelbindung" in 7,8-Stellung ergibt sich andererseits aus den Bartonschen Überlegungen, daß die molekularen Drehwerts-Differenzen zwischen Stanolen und den zugehörigen Stenolen im Falle gleicher Lage der Doppelbindungen weitgehend übereinstimmen. Aus der nachstehenden



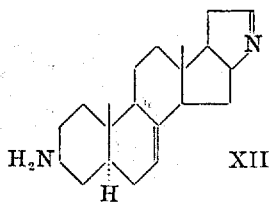
IX



X



XI



XII

Tabelle 1[38]) ist ersichtlich, daß sich Conessin einwandfrei in die Reihe der 7,8-ungesättigten Stenole einfügt. Cholesten-7-ol-3(β) ist nicht bekannt[36]). Eine Reihe weiterer Stenole aus den drei homologen Reihen mit anderer Lage der Doppelbindung, ihre zugehörigen Stanole und die zugehörigen molekularen Rotations-Differenzen sind ebenfalls aufgeführt, um die erwähnte Übereinstimmung hervortreten zu lassen.

[38]) In der Hauptsache eine teilweise Wiedergabe einer Tabelle aus Ang. Chem. **61**, 57 (1949).

Tabelle 1

Stanol	$[M]_D$	Stenol	$[M]_D$	Δ
Cholestanol-3(β)	+ 89°	Cholesten-6-ol-3(β)[36]	— 359°	+ 448°
,,	+ 89°	Cholesten-8(14)-ol-3(β)	+ 81°	+ 8°
,,	+ 89°	Cholesten-14-ol-3(β)	+ 124°	— 35°
Ergostanol-3(β)	**+ 60°**	**Ergosten-7-ol-3(β) (γ-Ergostenol)**	**—8°**	**+ 68°**
,,	+ 60°	Ergosten-8(14)-ol-3(β)	+ 44°	+ 16°
,,	+ 60°	Ergosten-14-ol-3(β)	+ 88°	— 28°
,,	+ 60°	Ergosten-8(9)-ol-3(β)	+ 156°	— 96°
Stigmastanol-3(β)	**+ 100°**	**γ-Stigmastenol**	**+ 46°**	**+ 54°**
,,	+ 100°	Stigmasten-8(14)-ol-3(β)	+ 95°	+ 5°
Dihydroconessin	**+ 138°**	**Conessin**	**+ 79°**	**+ 59°**

$$[M]_D = [\alpha]_D \frac{\text{Mol. Gew.}}{100}; \quad \Delta = [M]_D \text{ Stanol} - [M]_D \text{ Stenol}$$

Unter Einbeziehung der basischen Seitenketten in 3-Stellung und der „Conessindoppelbindung" in 7,8-Stellung lassen sich die Formeln III und IV für Conessin und Conkurchin zu XI und XII vervollständigen. Diese beiden Formeln bringen nach den bisherigen Feststellungen das Verhalten der beiden Basen am besten zum Ausdruck.

Die Reaktionsweise der Doppelbindung im Conessin gegenüber peroxydischen Oxydantien, wie Acetopersäure und Phthalomonopersäure, war Gegenstand eingehender Untersuchungen. Wie bereits erwähnt, wurden nur in den Ansätzen mit Acetopersäure kristallisierte Umsetzungsprodukte gefaßt, unter denen vor allem das Epoxyd Interesse beansprucht. Daneben entsteht Dioxy-dihydro-conessin und eine Verbindung $C_{48}H_{80}O_5N_4$. Mit Phthalomonopersäure wurde zwar ein praktisch stöchiometrischer Umsatz erzielt, der 3 Atomen Sauerstoff entsprach, jedoch ließ sich dabei kein kristallisiertes Produkt ermitteln. Demgegenüber fällt die Indifferenz der Conessin-Doppelbindung gegenüber Bleitetraacetat und Osmiumtetroxyd auf, wobei das *trans*-Diol (Dioxy-dihydro-conessin) bzw. das *cis*-Diol zu erwarten gewesen wären. Hier blieb eine große Anzahl von Versuchen ohne jedes Ergebnis. Wegen seiner für die Isolierung günstigen Eigenschaften hätte sich insbesondere das Dioxy-dihydro-conessin nicht der Beobachtung entziehen können. Auch Dioxy-dihydro-conessin reagiert nicht mit Bleitetraacetat.

Auch bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf Apoconessin ließ sich ein definiertes Reaktionsprodukt nicht isolieren. Hingegen bewirkte Acetopersäure eine Veränderung des Apoconessins, bei der es sich sicher nicht nur um Epoxyd-Bildung handelt. Über eine dabei unter Molekülverkleinerung entstehende Base $C_{19}H_{29}O_2N$, die noch die Dimethylaminogruppe des Apoconessins enthält, können nähere Angaben noch nicht gemacht werden.

Herrn Prof. Dr. J. Halberkann und der Fa. Etablissements Roques in Paris bin ich für die Überlassung von Conessin sehr zu Dank verpflichtet. Die Einhundertjahrstiftung der Universität München, die Adolf-von-Baeyer-Stiftung und die Heinrich-von-Brunck-Stiftung der Bayer. Akademie der Wissenschaften haben diese Untersuchung durch Zuwendung von Mitteln in dankenswerter Weise unterstützt.

Beschreibung der Versuche

C-Methylbestimmung des Conessins nach Kuhn-Roth

16,127 mg Sbst.: 5,82 ccm n/10-NaOH.

$C_{24}H_{40}N_2$ (356,34) Ber. $2(C)CH_3$ 8,43
Gef. 5,43% entspr. $1,29(C)CH_3$

Digitoninfällung. 0,05 g Conessin (Roques) in 50 ccm abs. Äthylalkohol werden mit 50 ccm einer 1proc. heißen Digitoninlösung versetzt und anschließend 10 ccm Wasser hinzugefügt. Der voluminöse Niederschlag des Digitonids wurde nach einem Tag auf einer Glasfritternutsche abgesaugt und mit 5 ccm Wasser ausgewaschen. 0,1564 g Digitonid. Das Digitonid ist sehr schwer in kaltem und heißem Wasser löslich. Ausbeute 70,3% d. Th.

$C_{80}H_{132}O_{20}N_4$ (1585,05) Ber. N 1,77
Gef. N 2,21, 2,06

Pyrrolrot-Reaktion. Conessin selbst gibt keine Fichtenspanreaktion. Seine durch Erhitzen der Base im Reagenzglas erhaltenen Zersetzungsprodukte erteilen jedoch einem mit conc. Salzsäure befeuchteten Fichtenspan eine schmutzig-violette Färbung, die wesentlich deutlicher und rein violett wird, wenn man nach W. Dilger[21]) die ätherische Lösung der Zersetzungsprodukte auf Zeitungspapier verdunsten läßt und dieses dann mit conc. Salzsäure befeuchtet. Die Zersetzungsprodukte des Apoconessins geben die Reaktion ebensowenig wie Apoconessin selbst.

Einwirkung von Acetopersäure auf Apoconessin

5 g Conessin wurden in 100 ccm 2mal ausgefrorenem Eisessig gelöst und mit 40 ccm 35proc. Hydroperoxyd versetzt. Hierbei trat keine Erwärmung ein. Nach 1tägigem Stehen wurden zur Zersetzung des überschüssigen Hydroperoxyds einige Tröpfchen Platinsol zugegeben und nach einem weiteren Tag von mittlerweile ausgeflocktem Platin filtriert. Das Filtrat wurde i. V. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, das Basengemisch mit verd. Natronlauge abgeschieden und die Flüssigkeit mit wenig Äther durchgeschüttelt. Das sich dabei in der Zwischenschicht abscheidende Dioxy-dihydro-conessin (1,40 g) wurde durch Absaugen entfernt. Nun wurde noch 2mal mit Äther durchgeschüttelt und die vereinigten 3 Ätherauszüge über Pottasche getrocknet. Beim Einengen der Ätherlösung auf 5 ccm erscheinen (evtl. nach Animpfen) Kristalle, die nach einigen Tagen abgesaugt werden (0,94 g). Nach weitgehendem Entfernen des Lösungsmittels lassen sich nochmals 0,40 g Kristallisat gewinnen. Beide Kristallisate, die wenig verunreinigtes Conessin-epoxyd darstellen, geben nach 2maliger Umkristallisation aus Aceton große 6- und 4eckige glasklare, zarte Platten vom Habitus der Conessin-Kristalle. Die reine Substanz schmilzt scharf bei 147,5°. Der Mischschmelzpunkt mit Conessin zeigt starke Erniedrigung.

$C_{24}H_{40}ON_2$ (372,33) Ber. C 77,35 H 10,83 N 7,53
Gef. » 77,58 » 10,99 » 7,71

Drehwert. 1proc. Lösung. Chloroform. 2-dm-Rohr.
$\alpha = -0{,}672°$ (Mittel aus 10 Ablesungen).
$[\alpha]_D^{22°} = -33{,}6°$

Das Epoxyd blieb bei dem Versuch, es mit Platinoxyd in Methylalkohol zu hydrieren, unverändert.

Dioxy-dihydro-conessin[31]). 100 mg der Substanz wurden mit 5 ccm dest. Wasser in eine kleine Bombe eingeschmolzen und im Schwefelsäurebad 7 Stdn. auf 115—125° erhitzt. Hernach wurde der Bombeninhalt mit starker Natronlauge versetzt und mit wenig Äther durchgeschüttelt. Beide Schichten wurden mit dem in der Zwischenschicht abgeschiedenen Dioxy-dihydro-conessin durch eine Filterplatte mit Filter gesaugt, der Filterrückstand mit Wasser und Äther gewaschen und getrocknet. 0,080 g Schmp. 289°. Aus der getrockneten Ätherlösung lassen sich nach weitgehendem Einengen lediglich weitere kleine Mengen Dioxy-dihydro-conessin gewinnen, das wenig in Äther löslich ist, so daß die Spaltung demnach vollständig ist. Durch Lösen in heißem Äthylalkohol und Zuspritzen von heißem Wasser erhält man große Nadeln des reinen Dioxy-dihydro-conessins vom Schmp. 293°.

$C_{24}H_{42}N_2$ (390,34) Ber. C 73,78 H 10,84 N 7,18
Gef. » 73,84 » 10,38 » 7,28

Die nach der Gewinnung des Epoxyds erhaltene Mutterlauge wurde fast gänzlich vom Lösungsmittel befreit. Im Eisschrank scheiden sich aus dem braunen Sirup Rosettchen ab. Durch Überschichten mit ganz wenig Aceton erstarrt alles zu einem Kristallbelag. Nach dem Entfernen der Mutterlauge durch Absaugen und Waschen mit Aceton wird ein Produkt vom Schmp. 98° erhalten. Umkristallisation aus wenig Aceton liefert Büschel stark lichtbrechender feiner Nadeln vom scharfen Schmp. 100,5° unter schwacher Gasentwicklung. Die Substanz entspricht in ihrer Zusammensetzung $C_{48}H_{80}O_5N_4$ einer Doppelverbindung, deren eine Komponente voraussichtlich Epoxyd ist, deren andere jedoch noch nicht gefaßt werden konnte. Die Substanz ist einigermaßen haltbar, verändert sich aber bei wiederholtem Umkristallisieren. Ihr Mischschmelzpunkt mit dem Epoxyd (147,5°) liegt bei 115—120°.

Die Substanz scheidet aus angesäuerter Jodkalilösung kein Jod ab. Es liegt demnach kein peroxydisch gebundener Sauerstoff vor. Daß auch kein N-oxydisch gebundener Sauerstoff vorhanden ist, ergibt sich aus der fehlenden Rotfärbung beim Erwärmen mit Acetanhydrid[39]), sowie aus dem negativen Ergebnis der Bestimmung des aktiven Sauerstoffs nach A. Pictet und G. Jenny[40]) mit SO_2 und $BaCl_2$. Ergebnisse und Analysen waren hier ebenso wie im Falle des Epoxyds stets streng reproduzierbar.

$C_{48}H_{80}O_5N_4$ (792,66)
Ber. C 72,67 H 10,17 N 7,07
Gef. » 72,97, 73,12, 73,03 » 9,75, 10,01, 10,51 » 7,11, 6,88

$[\alpha]_D^{22°} = -9{,}2°$ (in Chloroform)

Spaltung mit Wasser. 100 mg der Substanz wurden in einer kleinen Bombe mit 5 ccm dest. Wasser 5 Stdn. auf 135—140° erhitzt. Der Inhalt wurde mit Alkali versetzt und mit wenig Äther durchgeschüttelt. Das in der Zwischenschicht sich abscheidende Dioxy-dihydro-conessin, 0,040 g vom Schmp. unscharf bei 275—280°, wurde wie oben beschrieben umkristallisiert. Aus der Äthermutterlauge läßt sich kein weiterer kristallisierter Körper gewinnen.

$C_{24}H_{42}O_2N_2$ (390,34) Ber. C 73,78 H 10,84 N 7,18
Gef. » 73,80 » 10,69 » 7,33

[39]) M. und M. Polonowsky, Journ. Pharm. et Chem. II 429 (1930).
[40]) Ber. 40, 1172 (1907).

Zu praktisch dem gleichen Ergebnis gelangt man, wenn man die Substanz mit 2n-Schwefelsäure 1 Stde. im Wasserbad hydrolysiert. Jedoch verbleibt auch hier ein sirupöser Anteil, aus dem sich nichts isolieren läßt.

Umsetzungen mit α-Oxyconessin

Perchlorat. Es fällt aus der essigs. Lösung der Base bei Zugabe einer conc. Natriumperchlorat-Lösung aus. Lange weiße Nadeln aus Wasser, die bei 261° unter starker Zers., Blasenbildung und Dunkelfärbung schmelzen.

$C_{24}H_{40}ON_2,2HClO_4,H_2O$(591,27) Ber. C 48,71 H 7,50 N 4,74
Gef. » 48,91 » 7,62 » 5,07

Acetylderivat. 0,37 g α-Oxyconessin werden bei schwacher Wärme in 2 ccm trockenem reinen Pyridin gelöst und mit 0,5 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach 1tägigem Stehen wurde das Lösungsmittel im Exsiccator über Schwefelsäure restlos entfernt, der Rückstand in verd. Salzsäure aufgenommen und die Lösung 1mal mit Petroläther (30/50°) zur Reinigung ausgeschüttelt. Nach dem Alkalisieren mit Sodalösung wird die acetylierte Base durch 3maliges Ausschütteln mit Petroläther abgetrennt. Die über frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknete Lösung hinterläßt nach dem Verdampfen im Exsiccator ein helles Öl, das meistens zu farblosen strahligen Kristallen erstarrt. Aus wenig Aceton derbe Rosetten vom Schmp. 132,5°. Sollte die Base anfänglich nicht erstarren, so empfiehlt es sich, sie über ihr Perchlorat zu reinigen.

$C_{26}H_{42}O_2N_2$ (414,34) Ber. N 6,76
Gef. » 6,81, 6,87

Perchlorat der Acetylbase. Die filtrierte Lösung der acetylierten Base in verd. Essigsäure wird mit einer conc. wässerigen Natriumperchlorat-Lösung versetzt und das ausgefallene gelbe Salz abgesaugt. Es wird aus Wasser umkristallisiert und mit Äther-Alkohol und dann mit Äther gewaschen. Hellgelbe teilweise gefiederte Nadelrosetten, die bei 190° zu einem zähen Tropfen schmelzen und sich wenige Grade höher zersetzen.

$C_{26}H_{42}O_2N_2,2HClO_4,2H_2O$ (651,31) Ber. C 47,90 H 7,43 N 4,30
Gef. » 47,91 » 7,37 » 4,42, 4,44

Zur Gewinnung der freien Base aus dem Salz wird dessen wässerige Lösung alkalisiert und die Base in Äther übergeführt. Die getrocknete Lösung hinterläßt nach dem Abdunsten die Base als Öl, das alsbald kristallin erstarrt.

Oxydation des α-Oxyconessins mit Kaliumpermanganat

2,79 g α-Oxyconessin vom Schmp. 163°[41]) wurden in 300 ccm konstantem Aceton gelöst und in die auf 0° abgekühlte Lösung unter mechanischem Rühren mittels eines Tropftrichters die 6 Atome Sauerstoff entsprechende Menge Kaliumpermanganat (4,74 g) in 300 ccm Aceton im Verlauf von 3¼ Stdn. eingebracht. Anschließend wurde noch eine Stunde weitergerührt. Der verkorkte Kolben kam 2 Tage in den Eisschrank. Nach dieser Zeit wurde vom Mangandioxyd abfiltriert und der Niederschlag mit Aceton gewaschen. Das Filtrat war farblos. Nach dem Entfernen des Acetons wurde der Destillationsrückstand in verd. Schwefelsäure aufgenommen und einmal ausgeäthert, wobei nichts in den

[41]) Der Schmp. der Substanz konnte gegenüber früheren Angaben (A. 557, 234 (1947)) um 3 bis 4° erhöht werden.

Äther ging. Beim Alkalisieren mit verd. Natronlauge scheidet sich dagegen ein basisches Oxydationsprodukt ab, das durch 3maliges Ausschütteln mit insgesamt 250 ccm Äther abgetrennt wurde. Nach Wegnahme des Äthers hinterbleibt ein gelber körniger Rückstand, der beim Umkristallisieren aus wenig Aceton sich als kristallinische Kruste von sandiger Beschaffenheit am Boden des Kölbchens absetzt. Er wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen, worin die Substanz schwerer löslich ist als das Ausgangsprodukt. 0,57 g. Die Aufarbeitung der Mutterlauge liefert nochmals ein bis zwei Kristallisate, die zwecks Entfernung von α-Oxyconessin gründlich mit abs. Äther durchgerieben werden. Etwa 0,10 g. Die Substanz wurde nochmals aus etwa 5 ccm Aceton unter Zusatz von wenig abs. Methanol und anschließend aus etwa 5 ccm reinem Aceton umkristallisiert, wobei schwach gelbliche Kristalldrusen, des öfteren auch rechteckige, manchmal an einer Seite abgeschrägte Platten von scharfem Schmp. 247° erhalten werden. Die Analysenwerte ändern sich bei weiterer Umkristallisation nicht. Auch lassen sich die Ausbeuten durch Variation der Versuchsbedingungen nicht erhöhen.

$C_{22}H_{34}O_2N_2$ (358,28)

Ber.	C 73,68	H 9,56	N 7,82	$3NCH_3$ 24,31
Gef.	» 73,85, 73,64, 73,58	» 9,78, 9,61, 9,62	» 7,46, 7,58, 7,67	» 22,13, 22,04

Mol.Gew. (in Kampher nach Rast) 348,7. Einwirkung von Hydrazinhydrat, Oximierung sowie Grignardierung blieben bisher ohne Ergebnis.

Einwirkung von Acetopersäure auf Apoconessin

0,5 g Apoconessin[42, 43, 2]), in 10 ccm 3mal aufgefrorenem Eisessig wurden mit 4 ccm 35proc. Hydroperoxyd versetzt, wobei keinerlei Erwärmung zu beobachten ist. Nach 2 Tagen wurde das überschüssige Hydroperoxyd mit einigen Tröpfchen Platinsol zersetzt und nach einem weiteren Tag vom ausgeflockten Platinsol abfiltriert. Nach restloser Wegnahme des Lösungsmittels im Exsiccator wird in wenig Wasser aufgenommen, filtriert und mit verd. Natronlauge der Basenanteil ausgefällt, der nach einigem Stehen abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden kann und in krümeliger Form erhalten wird. Man gelangt zu einem kristallisierten Produkt dadurch, daß man die Substanz in verd. Mineralsäure löst, zwecks Reinigung ausäthert, den wässerigen Anteil vom Äther mittels Durchsaugen von Luft befreit, nunmehr die Base fällt, die durch 3maliges Ausschütteln mit Petroläther (30—50°) in Lösung übergeführt wird. Nach dem Trocknen mit Pottasche wird das Lösungsmittel abdestilliert und schließlich im Exsiccator über Paraffin restlos entfernt. Der zurückbleibende Sirup lieferte nach dem Aufnehmen in wenig Aceton Rosetten feiner weißer Nadeln, die nach dem Auswaschen mit wenig Aceton bei 145—146° scharf schmolzen. Die Mutterlauge erstarrt nach dem Animpfen und Einengen zu einem Kristallbrei, der zu einem Kristallisat vom Schmp. 147° führt. Ausbeute an reiner Substanz 30—50 mg.

$C_{19}H_{29}O_2N$ (303,23)	Ber.	C 75,19	H 9,64	N 4,62	$2NCH_3$ 19,15
	Gef.	» 75,32, 75,66	» 9,64, 9,49	» 4,61, 4,52	» 16,87

[42]) G. Giemsa und J. Halberkann, Arch. 256, 201 (1918).

[43]) D. D. Kanga, P. R. Ayyar und J. L. Simonsen, Chem. Soc. 1926, 2123.

(Mitteilungen aus dem Organisch-Chemischen Laboratorium der „Faculté de Médecine et de Pharmacie", Prof. A. Lespagnol, Lille)

(Eingelaufen am 3. Februar 1950)

Oxalester-Kondensationen I

Die fortgesetzte Kondensation des Oxalesters mit Aceton. Die fortgesetzte, gemischte Kondensation des Oxalesters mit zwei verschiedenen Ketonen

Von *Josef Schmitt*

Claisen zeigte, daß die Kondensation des Oxalesters mit Aceton je nach der Konzentration der beiden Reaktionspartner zu drei verschiedenen Verbindungen führt. Läßt man ein Mol Oxalester sich mit einem Mol Aceton kondensieren, so wird der Acetyl-brenztraubensäure-ester (I)[1]) erhalten. Dieser kann sich nun weiterhin sowohl mit einem Mol Aceton als auch mit einem Mol Oxalester umsetzen, wobei im ersteren Fall das Oxalyl-diaceton (II)[2]), im letzteren der Aceton-dioxalester (III)[3]) entsteht. Erst lange Zeit darnach beschrieben E. Lehmann und W. Grabow[4]) das nächsthöhere Glied der Kondensationskette Oxalester-Aceton, nämlich den 1,3,5,6,8-Pentaoxo-nonan-carbonsäure-(1)-äthylester (IV), welcher nach den Autoren erhalten wird, wenn man äquimolekulare Mengen von Aceton und Oxalester in Äther mit zwei Mol Natrium zur Umsetzung bringt.

I $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOR$ II $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$

III $ROOC \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOR$

IV $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOR$

Zwei Gründe bewogen mich, diese klassische Kondensation wieder aufzunehmen. Einerseits wollte ich versuchen, zu noch höheren Kondensationsprodukten des Oxalesters mit dem Aceton, deren Bildung nach den bisherigen Ergebnissen ja nur eine praktische Frage sein konnte, zu gelangen. Andererseits wollte ich untersuchen, ob nicht auch der Acetyl-brenztraubensäure-äthylester (I), der beide zur Kondensation benötigten Elemente in sich vereint, zur innermolekularen Selbstkondensation befähigt war. In diesem Falle mußte das bislang noch nicht beschriebene Cyclopentantrion-(1,2,4) zu fassen sein. Die Entstehung von Fünfringen ist bei analogen Kondensationen häufig zu beobachten: z. B. kondensiert sich Diäthylketon mit Oxalester nach Claisen leicht zum 1,3-Dimethyl-

[1]) Ber. 20, 2188 (1887).
[2]) Claisen und Stylos, Ber. 21, 1142 (1888).
[3]) Claisen, Ber. 24, 116 (1891); Willstätter und Pummerer, Ber. 37, 3734 (1904).
[4]) Ber. 68, 703 (1935).

cyclopentantrion-(2,4,5)[5]) und aus Dibenzylketon und Oxalester entsteht in beinahe quantitativer Ausbeute das 1,3-Diphenyl-cyclopentantrion-(2,4,5)[6]).

Nachdem ich früher bei Oxalester-Kondensationen bei Anwendung von Benzol als Lösungsmittel an Stelle des sonst üblichen Alkohols oder Äthers gute Erfahrungen gemacht hatte, versuchte ich nun auch die Kondensation des Oxalesters mit Aceton in diesem Lösungsmittel durchzuführen, und zwar besonders im Hinblick auf eine damit leicht gewährleistete Steigerung der Reaktionstemperatur, wobei gleichzeitig schädliche Nebenreaktionen auf ein Minimum reduziert werden sollten. Nicht minder sprach für die Verwendung von Benzol als Lösungsmittel die darin oft beträchtliche Löslichkeit der bei Esterkondensationen entstehenden Natriumverbindungen.

In der Tat zeigte es sich, daß beim Versetzen der benzolischen Lösung der beiden Komponenten mit metallischem Natrium alsbald eine energische Reaktion eintritt. Das Metall geht allmählich in Lösung und es kommt zu längerem Aufsieden des sich mehr und mehr rot färbenden Ansatzes. Wenn man nach Abklingen der spontanen Reaktion fortfährt, den Ansatz auf 100° zu erhitzen, so erstarrt dieser nach einiger Zeit zu einer tiefrot gefärbten festen Masse, welche die Natriumverbindung des Reaktionsproduktes darstellt und die durch Zersetzen mit verd. Säure leicht in das eigentliche Reaktionsprodukt übergeführt werden kann. Je nach dem angewandten Molverhältnis der beiden Reaktionspartner lassen sich nun in guter Ausbeute verschiedene Reaktionsprodukte isolieren. Läßt man zwei Mole Aceton sich mit einem Mol Oxalester umsetzen, so resultiert das Oxalyl-diaceton (II), kommen jedoch auf ein Mol Aceton zwei Mole Oxalester zur Einwirkung, so wird der Aceton-dioxalsäure-diäthylester (III) erhalten. Unter diesen Bedingungen werden also auch in Benzol dieselben Reaktionsprodukte wie in abs. Alkohol gewonnen.

Anders ist jedoch das Ergebnis, wenn man in benzolischer Lösung je ein Mol Aceton und Oxalester zur Reaktion bringt. Das Natrium wird in diesem wie auch in den zwei vorigen Fällen in Überschuß angewandt. Während unter diesen Bedingungen in Alkohol die Kondensation auf der Stufe des Acetyl-brenztraubensäure-äthylesters (I) stehenbleibt, geht sie dagegen in Benzol sofort weiter und es entsteht in guter Ausbeute eine gelb gefärbte Verbindung, die nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Essigester in reinem Zustand vorliegt. Diese Verbindung von der Zusammensetzung $C_{12}H_{14}O_7$ ist offensichtlich identisch mit dem von Lehmann und Grabow dargestellten 1,3,5,6,8-Pentaoxo-nonan-carbonsäure-(1)-äthylester (IV). Während jedoch die Autoren neben dieser hochschmelzenden Form noch eine tiefer schmelzende, die

[5]) Claisen und Ewan, A. 284, 247 (1895); Diels, Sielisch und Müller, Ber. 39, 1328 (1906).

[6]) Claisen und Ewan, A. 284, 250 (1895).

sich durch den Mehrgehalt eines Mols Wasser auszeichnet, isolierten, konnte ich unter den oben angeführten Bedingungen nur die höher schmelzende Verbindung auffinden.

Was die Entstehungsweise von IV anbelangt, so sind drei verschiedene Wege möglich, nämlich Kondensation des Oxalyldiacetons (II) mit Oxalester, Kondensation des Aceton-dioxalsäure-diäthylesters (III) mit Aceton und schließlich Selbstkondensation des Acetyl-brenztraubensäure-äthylesters (I). In überwiegendem Maße dürften die beiden ersten Wege in Frage kommen. In Einklang mit dieser Annahme steht die Tatsache, daß sich die Übergangsverbindungen II und III (letztere in cyclisierter Form) aus den Mutterlaugen der Verbindung IV isolieren lassen. Der dritte Weg ließ sich zwar verwirklichen, als reiner Acetyl-brenztraubensäure-äthylester (I) während mehrerer Stunden in Benzol mit metallischem Natrium erhitzt wurde. Die Ausbeute an Verbindung IV war jedoch in diesem Falle nur gering. In der Hauptsache reagiert obiger Ester unter diesen Bedingungen mit dem Natrium unter Verseifung der Estergruppe. Die so erhaltene Acetyl-brenztraubensäure[7]) kann in geringer Menge ebenfalls aus den wäßrigen Mutterlaugen, die von der Zersetzung obiger Natriumverbindungen herkommen, durch erschöpfendes Ausziehen mit Äther und nachfolgende Destillation i. V. gewonnen werden.

Da, wie eingangs erwähnt wurde, die mögliche Entstehung eines Cyclopentantrions-(1,2,4) in Betracht gezogen werden mußte, wurde auf die Charakterisierung dieser Säure besonderer Wert gelegt. An bereits bekannten Derivaten derselben wurde ihr Methylester sowie ihr gut krystallisierendes, zitronengelbes Anilid dargestellt. Durch Kondensation mit o-Phenylen-diamin wurde schließlich das noch nicht beschriebene Phenazinderivat der Acetyl-brenztraubensäure gewonnen. Die innermolekulare Kondensation des Acetyl-brenztraubensäure-äthylesters (I) findet demnach trotz der angewandten energischen Reaktionsbedingungen nicht statt. An ihrer Stelle erfolgt als Ausweichreaktion die Verseifung des Esters.

Unter Wasserabspaltung läßt sich der Aceton-dioxalsäure-diäthylester (III) bekanntlich leicht in den Chelidonsäure-diäthylester (V)[8]) überführen. Lehmann und Grabow haben den Pentaoxo-nonan-carbonsäure-äthylester (IV) durch Behandlung mit Zinkchlorid oder mit Chlorwasserstoff in alkoholischer Lösung ebenfalls, wenn auch nur mit mäßiger Ausbeute, in das entsprechende γ-Pyronderivat (VI) überführen können. Ich konnte feststellen, daß die Cyclisierung der Verbindung IV weitaus glatter und einfacher erfolgt, wenn man sie i. V. der zersetzenden Destillation unterwirft; auf diese Weise wird Ester VI mit mehr als 50proc. Ausbeute gewonnen.

[7]) Mumm und Bergel, Ber. 45, 3045 (1912).
[8]) Claisen, Ber. 24, 119 (1891), Willstätter und Pummerer, Ber. 37, 3737 (1904).

jedoch nicht, wenn man von den bereits fertig vorliegenden Tetraketonen ausgeht und versucht, sie in benzolischer Lösung mit Oxalester bei Gegenwart von Natrium zu kondensieren, da hierbei alsbald die unter diesen Bedingungen unlösliche Natriumverbindung des Tetraketons zur Abscheidung gelangt. Dagegen erfolgt die Bildung dieser Verbindungen sehr glatt, wenn man die drei Reaktionspartner (ein Mol des aromatischen Ketons, ein Mol Aceton und zwei Mole Oxalester) von Anfang an zusammen in Benzol löst und gleichzeitig miteinander mit dem Natrium reagieren läßt. Wenn man nach Aufhören der spontanen Reaktion das Erhitzen des Ansatzes auf 100° fortsetzt, so erstarrt dieser bald zu einer roten, festen Masse, die im wesentlichen aus der Natriumverbindung des Kondensationsproduktes (X) besteht. Nach Zersetzen derselben mit verd. Säure und nach einmaligem Umkrystallisieren liegen diese interessanten Verbindungen dann im allgemeinen bereits im reinen Zustande vor.

Der auf diese Weise dargestellte Äthylester der 1,3,5,6,8-Pentaoxo-8-phenyloctan-carbonsäure-(1) (X) bildet aus Essigester oder Benzol umkrystallisiert mimosengelbe Kügelchen; das entsprechende Anisyl-Derivat krystallisiert aus Dioxan in Form orangefarbener, kompakter Kügelchen. Die Einführung der Methoxylgruppe bedingt also, wie auch im Falle der beiden analogen Tetraketone, eine deutliche Farbvertiefung. Beide Verbindungen geben mit Eisenchlorid intensive Enolfärbung, in conc. Schwefelsäure lösen sie sich mit Halochromiefärbung. Beim Schmelzpunkt zersetzen sich beide Verbindungen unter Wasserabspaltung, so wie ihre aliphatische Stammverbindung.

Die Ausbeute an reiner Verbindung beträgt in beiden Fällen etwa 30 % der Theorie, was für eine derartig komplexe Reaktion, bei der nicht weniger als drei bimolekulare Einzelreaktionen durchlaufen werden müssen, immerhin beachtlich ist.

Folgender Reaktionsverlauf dürfte als besonders wahrscheinlich anzunehmen sein:

1) $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_3 + ROOC \cdot COOR \rightarrow C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOR$

2) $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOR + CH_3 \cdot CO \cdot CH_3 \rightarrow C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$

3) $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3 + ROOC \cdot COOR \rightarrow C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOR$

Für einen normalen Ablauf der Teilreaktion 1) im angedeuteten Sinne spricht besonders die Tatsache, daß das aromatische Keton sich schneller als das Aceton mit dem Oxalester umsetzt. Eine eben auf Grund dieser Reaktionsfreudigkeit des aromatischen Ketons andererseits in Betracht zu ziehende Konkurrenzreaktion für die Teilreaktion 2), bei der nämlich der Benzoyl-brenztraubensäureäthylester sich mit noch vorhandenem Acetophenon anstatt mit dem Aceton unter Bildung des Oxalyldiacetophenons kondensieren könnte, dürfte jedoch durch den zur Anwendung kommenden Überschuß an Oxalester wieder weitgehend verhindert werden. Dementsprechend lassen sich nur geringe Mengen

dieses sehr beständigen symmetrischen Tetraketons isolieren. Auf Grund des Reaktionsergebnisses darf weiterhin gefolgert werden, daß die Natriumverbindung des nach Gleichung 2) entstehenden Tetraketons unter diesen Bedingungen im Benzol gelöst bleibt. Erst für die Natriumverbindung der folgenden Kondensationsstufe scheint die Löslichkeitsgrenze erreicht zu werden, d. h. sie kommt in dem Maße, wie sie entsteht, zur Abscheidung. Auf solche Weise wäre zu erklären, daß trotz der Vielzahl der bestehenden Kondensationsmöglichkeiten das isolierte Reaktionsprodukt zum großen Teil einheitlich ist.

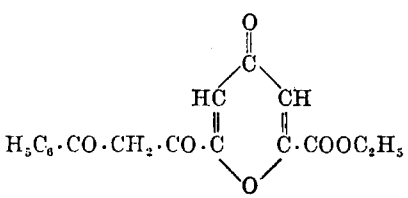
Es liegen Anzeichen dafür vor, daß über diese Stufe hinaus in geringerem Umfange noch höhermolekulare Kondensationsprodukte entstehen. Wenigstens läßt das Auftreten von geringen Mengen schwerer löslicher, gelber Verbindungen von ähnlichen Eigenschaften darauf schließen.

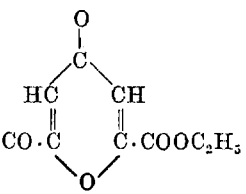
Schließlich wurde, um die Grenzen dieser Reaktion, nach der der Rest $\cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOC_2H_5$ auf einmal in ein beliebiges Keton eingeführt werden kann, abzustecken, noch ein höhermolekulares und gleichzeitig ungesättigtes Keton, nämlich das Anisal-aceton[11]), der gleichzeitigen Kondensation mit Oxalester und Aceton unterworfen. Auch hierbei entsteht ebenso glatt wie in den vorigen Fällen das entsprechende Kondensationsprodukt, nämlich der 1,3,5,6,8-Pentaoxo-10-p-anisyl-decen-(9)-carbonsäure-(1)-äthylester (XI). Er stellt eine ziegelrote Verbindung dar, an der die intensive, stahlblaue Halochromiefärbung mit conc. Schwefelsäure besonders auffällig ist.

XI $(p)H_3COH_4C_6 \cdot CH : CH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOC_2H_5$

Die Kondensationsprodukte X und XI zeigen wie ihre aliphatische Stammverbindung IV das Bestreben, unter Abspaltung von Wasser in ein γ-Pyronderivat überzugehen. Sie teilen diese Cyclisierungstendenz mit dem Aceton-dioxalsäure-diäthylester, dessen zur Cyclisierung befähigte Gruppierung $\cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOR$ sie ja haben.

Die dargestellten γ-Pyronderivate (XII und XIII) sind gut krystallisierende, beständige Verbindungen, die noch Enolreaktion geben und die sich zur freien Säure verseifen lassen. Sie sind weniger gefärbt als die jeweiligen nicht cyclisierten Verbindungen.

XII 

XIII 

[11]) Vom Anisalaceton wurde von mir früher, wie an anderer Stelle veröffentlicht werden wird, die Verb. $CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot CH : CH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOC_2H_5$ (gelb, Schmp. 88°) dargestellt.

Beschreibung der Versuche

1,3,5,6,8-Pentaoxo-nonan-carbonsäure-(1)-äthylester (IV)

14,6 g (0,1 Mol) Oxalsäure-diäthylester und 5,6 g (0,1 Mol) Aceton werden in 50 ccm wasserfreiem Benzol gelöst und unter Rückfluß mit 3,5 g (0,15 At) in dünne Scheiben geschnittenem Natrium versetzt. Wenn die alsbald einsetzende Reaktion abzuklingen beginnt, fährt man fort, den inzwischen rotbraun gewordenen Ansatz auf 100° zu erhitzen, bis das Natrium völlig in Lösung gegangen ist, was nach etwa einer Stunde der Fall ist. Die über dem inzwischen zur Abscheidung gelangten roten Natriumsalz stehende Flüssigkeit ist wieder fast völlig farblos geworden. Man läßt erkalten, verreibt den Ansatz mit 50 ccm wasserfreiem Äther und saugt das nunmehr gelborange gefärbte Natriumsalz scharf ab. Nach anschließendem Trocknen durch Ausbreiten und Verreiben auf Filtrierpapier während nicht zu langer Zeit wird die Natriumverbindung (19 g, lufttrocken) portionsweise mit insgesamt 100 ccm 15proc. Salzsäure im Mörser gut verrieben, wobei sie sich in eine gelbe, krystalline Masse umwandelt, die abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen wird. Die Mutterlauge ist gelbrot gefärbt.

Durch sofortiges Umkrystallisieren des feuchten Produktes aus Essigester erhält man etwa 3,5 g der Verbindung IV in bereits ziemlich reinem Zustand. Durch nochmalige Krystallisation aus Essigester wird der Schmp. auf 140—141° (u. Zers.) gebracht.

Die zitronengelb gefärbte Verbindung gibt in alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid tiefrote Enolreaktion. Sie ist leicht löslich in der Hitze in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln bis auf Petroläther, zum Umkrystallisieren eignet sich besonders Essigester oder Benzol. In Laugen löst sie sich mit gelbroter Farbe, beim Ansäuern der Lösung läßt sie sich jedoch nicht mehr regenerieren. Die Haut wird von ihr tiefgelb angefärbt.

$C_{12}H_{14}O_7$ (270,1) Ber. C 53,3 H 5,2
Gef. » 53,2, 53,4 » 5,3, 5,2

Wenn man die Essigestermutterlaugen, die von der ersten Krystallisation des obigen Kondensationsproduktes herkommen, zur Trockene eindampft und den Rückstand der Destillation i. V. unterwirft, so wird bei 130—160°/1 mm ein gelbrotes Destillat gewonnen, das beim Erkalten völlig fest wird und aus dem durch Krystallisation sowohl das Oxalyl-diaceton (Schmp. 123°) als auch der Chelidonsäure-diäthylester (Schmp. 62°) isoliert werden können. Letzterer rührt von dem ursprünglich vorhandenen Aceton-dioxalsäure-ester her, der bei der Destillation cyclisiert wird.

Acetyl-brenztraubensäure. Die bei der Zersetzung der ursprünglich erhaltenen Natriumverbindung bleibende wäßrige Mutterlauge wird mit Kochsalz gesättigt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird das hinterbleibende rot gefärbte Öl der Destillation bei 1 mm unterworfen. Zwischen 100 und 130° destilliert bzw. sublimiert eine farblose Verbindung (1,2 g) über, die bei der anschließenden Krystallisation aus Benzol große, farblose Prismen ergibt, die zwischen 65 und 100° schmelzen. Nachdem die Verbindung bei 90°/1 mm sublimiert worden war, lag der Schmp. bei 100—101°. Zur Identifizierung wurde der Methylester mit Diazomethan in ätherischer Lösung

dargestellt. Schmp. 65°; ferner das Anil, erhalten beim Zusammengeben der berechneten Mengen an Säure und Anilin in Wasser in sofortiger Reaktion. Aus Benzol zitronengelbe Blätter vom Schmp. 146°.

$C_{11}H_{11}O_3N$ (205,1) Ber. C 64,5 H 5,4
Gef. » 64,65 » 5,3

Schließlich wurde die Lösung von 0,5 g der Säure in 3 ccm Alkohol mit der von 0,75 g o-Phenylendiamin in 3 ccm Alkohol condensiert. Der Ansatz färbt sich sofort intensiv violett und es fällt ein schwarzgrünes Additionsprodukt aus, welches abfiltriert und aus verd. Essigsäure umkrystallisiert wird. Sobald hierbei die Farbe der Lösung nach gelb umgeschlagen ist, läßt man erkalten, wobei sich das Phenazin-Derivat in Form lachsroter, fächerförmiger Krystalle ausscheidet. Zur endgültigen Reinigung wird bei 220—230°/1 mm ohne Verlust sublimiert. Gelbe Krystallmasse vom Schmp. 258°.

$C_{11}H_{10}O_2N_2$ (202,1) Ber. C 65,3 H 5,0
Gef. » 65,15 » 4,95

6-Acetacetyl-γ-pyron-carbonsäure-(2)-äthylester (VI)

Wenn man den Ester IV i. V. (1 mm) auf 170° erhitzt, so schmilzt er unter Zersetzung zusammen. Das Vakuum verschlechtert sich vorübergehend. Nach seiner Wiederherstellung läßt sich bei 180—230° ein gelbrot gefärbtes Öl in einer Ausbeute von 50% überdestillieren, das beim Erkalten völlig fest wird. Aus Methanol umkrystallisiert, erhält man große, glänzende, fast farblose Spieße, die bei 98—99° schmelzen. In Alkohol gelöst, gibt die Verbindung mit Eisenchlorid eine blutrote Farbreaktion.

$C_{12}H_{12}O_6$ (252,1) Ber. C 57,2 H 4,8
Gef. » 57,0, 57,3 » 4,85, 4,9

Verseifung des Esters

1. Mit Salzsäure: 1 g des Esters wird mit 40 ccm 2n-Salzsäure unter Rückfluß gekocht, bis völlige Lösung erfolgt ist, was nach etwa ½ Stunde der Fall ist. Nach dem Erkalten scheidet sich aus der gelbrot gefärbten Lösung die freie Säure als bräunliche, krystalline Masse ab. Nach eintägigem Stehen wird abgesaugt und aus Methanol umkrystallisiert. Farblose Nadeln, die bei 211° u. Zers. schmelzen. Mit Eisenchlorid blutrote Farbreaktion. Ausbeute etwa 80% d. Th.

2. Mit verd. Alkali: 1 g des fein verriebenen Esters wird schnell in 10 ccm 2n-Natronlauge in der Kälte gelöst. Sobald die Lösung erfolgt ist, wird mit 5 ccm conc. Salzsäure versetzt. Die ausgefallene, farblose Verbindung wird abgesaugt und aus Wasser umkrystallisiert. Lange, glänzende, fast farblose Nadeln vom Schmp. 211°. Die Ausbeute hängt wesentlich von der Dauer der Einwirkung der Lauge ab und erreichte auch bis zu 80% d. Th. Die beiden Säuren sind identisch.

1-Phenyl-heptantetron-(1,3,4,6) (IX)

Die Lösung von 7,3 g (0,05 Mol) Oxalsäureester und 2,8 g Aceton (0,05 Mol) in 50 ccm Benzol läßt man anfangs unter Kühlung, dann bei Zimmertemperatur mit 1,15 g (0,05 g At.) Natrium reagieren. Nach Verschwinden des Natriums gibt man zu der roten Lösung, ohne Rücksicht auf etwa ausgeschiedenes gelbes Na-Salz des Acetyl-brenztraubensäure-esters, 6 g (0,05 Mol) Acetophenon und weitere 1,15 g Natrium und setzt die Reaktion bei 100° unter Rückfluß fort. Im Laufe einer Stunde wird der Ansatz fest. Nach Erkalten wird die orangerot

gefärbte Masse auf Filtrierpapier ausgebreitet und zu einem feinen Pulver zerrieben. Das lufttrockene Natriumsalz wird schließlich durch Schütteln mit 10proc. Salzsäure und Essigester im Scheidetrichter zersetzt. Die mit Wasser nachgewaschene Essigesterlösung wird stark eingedampft und zur Krystallisation beiseite gestellt. Das Tetraketon scheidet sich beim Stehen in derben, gelben Platten vom Schmp. 96° ab. Die Ausbeute betrug bis zu 4 g. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus wenig Essigester wird der Schmp. auf 97° erhöht. Die Verbindung gibt rotbraune Enolreaktion, i. V. läßt sie sich ohne Zersetzung destillieren.

$C_{13}H_{12}O_4$ (232,1) Ber. C 67,2 H 5,2
Gef. » 67,6, 67,45 » 5,5, 5,4

1-p-Anisyl-heptantetron-1,3,4,6. Zu dem vorstehend angegebenen Ansatz werden an Stelle des Acetophenons 7,5 g p-Methoxy-acetophenon (0,05 Mol) und 1,15 g Natrium zugesetzt und die Kondensation bei 100° zu Ende geführt. Aus dem tiefbraun gefärbten Ansatz scheidet sich allmählich ein intensiv gelborangefarbenes Natriumsalz ab. Nachdem das Natrium gelöst ist, läßt man erkalten und saugt nach Versetzen des Ansatzes mit abs. Äther das Natriumsalz ab. Es wird durch Verreiben mit verd. Salzsäure zersetzt. Das Tetraketon wird aus Essigester umkrystallisiert. Ausbeute 4 g; Schmp. 134°. Zur endgültigen Reinigung wurde die Verbindung bei 200°/1 mm mit geringer Zersetzung destilliert und anschließend aus Eisessig umkrystallisiert. Glänzende, gelbe Nadeln, die bei 140° schmelzen. Mit Eisenchlorid tiefrote Enolreaktion. Die Verbindung löst sich in verd. Lauge und fällt auf Säurezusatz wieder aus.

$C_{14}H_{14}O_5$ (262,1) Ber. C 64,05 H 5,35
Gef. » 63,70 » 5,35

1,3,5,6,8-Pentaoxo-8-phenyl-octan-carbonsäure-(1)-äthylester (X)

Zur Lösung von 14,6 g (0,1 Mol) Oxalsäureester, 2,8 g (0,05 Mol) Aceton und 6 g (0,05 Mol) Acetophenon gibt man 4,6 g (0,2 At.) in Scheiben geschnittenes Natrium. Unter Rotfärbung des Ansatzes setzt alsbald eine heftige Reaktion ein. Nach deren Abklingen erhitzt man den Ansatz im Ölbad weiterhin auf 100 bis 110°. Es beginnt langsam sich ein rotgefärbtes Natriumsalz abzuscheiden. Nach etwa dreistündigem Erhitzen ist das Natrium verschwunden und der Ansatz nach dem Erkalten fest geworden. Ausgebreitet auf Filtrierpapier zerfällt die feste Masse bald in ein ziegelrotes Pulver, welches durch Verreiben mit 10proc. Salzsäure im Mörser zerlegt wird. Die erhaltene gelbe Verbindung wird aus Essigester umkrystallisiert; Ausbeute 5 g. Der Schmelzpunkt lag nach einmaliger Krystallisation bei 146°. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Essigester wird die Verbindung schließlich ganz rein in Form gelber, zu Ketten aneinandergereihter Kügelchen vom Schmp. 158° (u. Zers. nach vorheriger Sinterung) erhalten. Mit Eisenchlorid rotbraune Enolreaktion.

$C_{17}H_{16}O_7$ (332,1) Ber. C 61,35 H 4,85
Gef. » 60,95 » 4,9

6-Benzoyl-acetyl-γ-pyron-carbonsäure-(2)-äthylester ((XII)

1. Durch Destillation der Verb. X: 1 g von X wird im Kugelrohr i. V. erhitzt. Ab 160° beginnt die Verbindung sich zu zersetzen, zwischen 220 und 270° wird ein rotbraunes Destillat (0,3 g) erhalten, das beim Erkalten völlig fest wird. Aus Methanol umkrystallisiert, erhält man das Cyclisierungsprodukt in Form gelblicher, glänzender Nadeln vom Schmp. 138°. Mit Eisenchlorid in Alkohol rote Enolreaktion.

$C_{17}H_{14}O_6$ (314,1) Ber. C 65,0 H 4,5
Gef. » 64,9, 64,7 » 4,5, 4,4

2. Durch Einwirkung von Salzsäure auf Verbindung X: Die Lösung von 0,5 g von X in 10 ccm Eisessig wird zum Sieden erhitzt und bei dieser Temperatur auf einmal mit 2 ccm conc. Salzsäure versetzt. Es tritt Dunkelfärbung des Ansatzes ein. Man läßt erkalten und fällt dann das gebildete Reaktionsprodukt mit Wasser aus. Die erhaltene dunkle krystalline Masse wird aus Methanol umkrystallisiert und ergibt in guter Ausbeute das gleiche Reaktionsprodukt, wie nach 1.

Nebenbei erfolgt in geringem Ausmaße Verseifung des cyclisierten Esters. Die gebildete Säure läßt sich aus den Mutterlaugen isolieren. Schneller und in ziemlich quantitativer Ausbeute wird die Säure erhalten, wenn man den Ester XII 20 Minuten lang mit conc. Salzsäure unter Rückfluß kocht. Man setzt dann in der Hitze die zur Lösung nötige Menge an Eisessig zu und läßt krystallisieren. Die Säure wird so in Form gelblicher Kryställchen, die bei 254° u. Zers. schmelzen gewonnen. Mit Eisenchlorid rote Enolreaktion.

$C_{15}H_{14}O_6$ (286,1) Ber. C 62,9 H 3,5
Gef. » 62,75, 62,55 » 3,45, 3,5

1,3,5,6,8-Pentaoxo-8-p-anisyl-octan-carbonsäure-(1)-äthylester

Die Lösung von 14,6 g (0,1 Mol) Oxalester, 2,8 g (0,05 Mol) Aceton und 7,5 g (0,05 Mol) p-Methoxy-acetophenon in 50 ccm Benzol läßt man bei 100° zwei Stunden lang mit 4,6 g (0,2 At.) in Scheiben geschnittenem Natrium unter Rückfluß reagieren. Nach dieser Zeit wird die ziemlich feste, schwarzrote Masse unter Äther mit verd. Salzsäure zersetzt. Aus der ätherischen Lösung scheidet sich beim Stehen ein gelbes Kondensationsprodukt aus, das anschließend aus Toluol umkrystallisiert 4 bis 5 g an obiger Verbindung ergibt. Zur endgültigen Reinigung wurde schließlich noch zweimal aus Dioxan umkrystallisiert. Im reinen Zustand krystallisiert die Verbindung in Form orangefarbener, zu Ketten aneinandergereihter Kügelchen. Der Schmp. liegt bei 183° (u. Zers. nach vorheriger Sinterung). In conc. Schwefelsäure löst sich die Verbindung mit schwarzroter Farbe. Mit Eisenchlorid braunschwarze Enolreaktion.

$C_{18}H_{18}O_8$ (362,1) Ber. C 59,6 H 5,0
Gef. » 59,4, 59,4 » 5,0, 4,9

6-p-Anisoylacetyl-γ-pyron-carbonsäure-(2)-äthylester

1 g der vorigen Verbindung wird in 10 ccm Dioxan gelöst und in der Hitze mit 2 ccm conc. Salzsäure versetzt. Nach Erkalten krystallisiert aus der dunkel gefärbten Lösung das Pyron-Derivat in Form gelber Schichten aus, 0,8 g. Nochmals aus Dioxan umkrystallisiert, erhält man die Verbindung in Form zitronengelber, zu Kugeln vereinigter Krystalle vom Schmp. 172°. Mit conc. Schwefelsäure blutrote, mit Eisenchlorid braunschwarze Farbreaktion.

$C_{18}H_{16}O_7$ (344,1) Ber. C 62,75 H 4,65
Gef. » 62,8, 62,65 » 4,65, 4,7

1,3,5,6,8-Pentaoxo-10-p-anisyl-decen-(9)-carbonsäure-(1)-äthylester (XI)

14,6 g (0,1 Mol) Oxalester, 2,8 g (0,05 Mol) Aceton und 8,8 g (0,05 Mol) Anisalaceton werden in 50 ccm Benzol gleichzeitig mit 4,6 g in Scheiben geschnittenem Natrium zur Reaktion gebracht. Nach Abklingen der ersten spontanen Reaktion wird noch 3—4 Std. lang im Ölbad auf 100° erhitzt, bis das Natrium völlig gelöst ist. Das über Nacht ausgeschiedene Natriumsalz wird mit verd. Salzsäure zersetzt. Man saugt ab und löst die ziegelrote Substanz in Benzol in der Hitze, filtriert, es bleiben mehr oder minder große Mengen eines braunen, unlöslichen Körpers auf dem Filter, der nicht weiter untersucht wurde, und engt die benzo-

lische Lösung ein. Beim Erkalten krystallisiert obiges Produkt in Form ziegelroter Krystalle vom Schmp. 158° aus. Ausbeute 6—7 g. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Essigester wird der Schmp. auf 159—160° erhöht. Die Verbindung ist in der Hitze löslich in Benzol, Essigester, Dioxan und Eisessig, wenig löslich in Äther und Alkohol. Mit conc. Schwefelsäure gibt sie erst stahlblaue, dann schwarzgrüne Färbung, mit Eisenchlorid rotbraune Enolreaktion.

$C_{20}H_{20}O_8$ (388,15) Ber. C 61,85 H 5,2
Gef. » 62,0, 62,1 » 5,2, 5,2

6-p-Methoxy-cinnamoylacetyl-γ-pyron-carbonsäure-(2)-äthylester (XIII)

Die Lösung von 2 g der vorigen Verbindung in 20 ccm Eisessig wird in der Siedehitze mit 2 ccm conc. Salzsäure versetzt. Es kommt zum Aufsieden der Lösung, deren Farbe nach intensiv schwarzrot umschlägt. Über Nacht haben sich 1,65 g braunviolette, glänzende Nadeln ausgeschieden. Man filtriert und gewinnt obige Verbindung durch einmaliges Umkrystallisieren aus Dioxan, in dem sie beim Erwärmen leicht löslich ist, ganz rein. Derbe, orangefarbene, zu Rosetten angeordnete Prismen vom Schmp. 196°. Löst sich mit intensiv violetter Farbe in conc. Schwefelsäure; die Enolreaktion mit Eisenchlorid ist braunschwarz. Die Lösungen zeigen grüne Fluoreszenz.

$C_{20}H_{18}O_7$ (370,1) Ber. C 64,85 H 4,9
Gef. » 64,65, 64,4 » 4,9, 4,95

Oxalester-Kondensationen II

Über die gemischte Kondensation des Oxalesters mit Essigester und Aceton

Von *Josef Schmitt*

Der Oxalessigester[1]), der bekanntlich durch Kondensation des Oxalesters mit Essigester erhalten wird, bildet, was seine Entstehung anbelangt, das Gegenstück zum Acetylbrenztraubensäure-ester[2]), der aus der Reaktion des Oxalesters mit Aceton resultiert. In beiden Verbindungen liegt die für weitere Kondensationen noch befähigte Estergruppierung $\cdot CO \cdot COOR$ vor. Demgemäß entsteht aus ersterem, ohne daß er isoliert zu werden braucht, durch nochmalige Kondensation mit einem zweiten Mol Essigester der Ketipinsäure-ester[3]), aus letzterem durch nochmalige Kondensation mit Aceton das Oxalyl-diaceton[4]). Wenn man die Bildung des Ketipinsäure-esters und des Oxalyl-diacetons von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, ist man versucht, die zwischen

[1]) Wislicenus, A. 246, 315 (1888); Piutti, G. 17, 520 (1887).
[2]) Claisen und Stylos, Ber. 20, 2188 (1887).
[3]) Wislicenus, A. 246, 328 (1888).
[4]) Claisen und Stylos, Ber. 21, 1142 (1888).

beiden liegende Übergangsverbindung, bei der also der Oxalester die Kondensation sowohl mit dem Essigester als auch mit dem Aceton eingegangen ist, zu synthetisieren. Das auf diese Art entstehende Reaktionsprodukt wäre der 2,3,5-Trioxo-hexan-carbonsäure-(1)-äthylester (I), eine Verbindung, die meines Wissens noch nicht beschrieben worden ist.

In der vorausgehenden Mitteilung konnte gezeigt werden, daß bei der Kondensation des Oxalesters mit Ketonen, wenn man sie in Benzol statt wie bisher üblich in abs. Alkohol oder Äther und unter Verwendung von metallischem Natrium als Kondensationsmittel an Stelle von Natriumalkoholat durchführt, neuartige Reaktionsprodukte entstehen, die ihre Bildung einer mehrmaligen, fortgesetzten Kondensation verdanken. Die Überlegenheit des Benzols als Lösungsmittel und des Natriums als Kondensationsmittel beruht auf mehreren Faktoren. Die Gegenwart des Natriumalkoholats bedingt vor allem bei höheren Reaktionstemperaturen, bei denen besonders leicht fortgesetzte Kondensationen erfolgen, stets schädliche Nebenreaktionen. Dieser Übelstand wird bei Verwendung des Benzols als Lösungsmittel und des metallischen Natriums als Kondensationsmittel auch bei erhöhter Temperatur weitgehend ausgeschaltet. Das Benzol besitzt fernerhin, besonders bei Siedetemperatur, ein beträchtliches Lösungsvermögen für die bei Esterkondensationen entstehenden Natriumverbindungen. Erst wenn das Kondensationsprodukt mit Natrium überladen ist, also nach mehrmaliger Kondensation im allgemeinen, fällt dieses in dem Maße, wie es entsteht, aus und ist somit der weiteren Einwirkung entzogen. Daraus folgt eine selbst bei Anwesenheit von mehreren Reaktionspartnern ziemlich einheitliche Reaktionsführung. Schließlich bietet die Anwendung des metallischen Natriums noch den nicht zu unterschätzenden Vorteil schnellerer Handhabung und größerer Wirtschaftlichkeit, da man nicht mehr auf den absoluten Alkohol angewiesen ist.

Als ich zum ersten Male versuchte, den erwähnten Trioxocarbonsäureester nach dieser Methode zu synthetisieren, indem ich die benzolische Lösung von je ein Mol Oxalester, Essigester und Aceton bei 100° mit Natrium zur Reaktion brachte, konnte beim Aufarbeiten des Ansatzes nur der von mir früher beschriebene 1,3,5,6,8-Pentaoxo-nonan-carbonsäure-(1)-äthylester isoliert werden. Die Reaktion verlief also so, als ob überhaupt kein Essigester vorhanden gewesen wäre. Dieses Ergebnis war keineswegs entmutigend, denn es ging daraus nur hervor, daß bei Anwesenheit des Acetons bzw. dessen Kondensationsprodukten mit dem Oxalester dieser keineswegs die Neigung besitzt, sich mit dem Essigester zu kondensieren. Die Gruppierung $CH_3 \cdot CO \cdot$ läuft also bei Oxalester-Kondensationen der Gruppierung $\cdot CH_2 \cdot COOR$ den Rang ab. Um schließlich doch noch zum erhofften Ziel zu gelangen, war es wohl nötig, die bis jetzt nebeneinander erfolgte Reaktion nacheinander ablaufen zu

lassen, wobei die Kondensation des Oxalesters mit dem Essigester zeitlich zuerst stattfinden mußte.

Als daraufhin zu der aus je ein Mol Oxalester und Essigester unter der Einwirkung von metallischem Natrium gebildeten benzolischen Lösung des Natriumoxalessigesters ein Mol Aceton zur Einwirkung gebracht wurde, zeigte es sich, daß alsbald eine hellgelbe Natriumverbindung sich abzuscheiden begann. Diese konnte nach Beendigung der Reaktion sehr leicht abgesaugt werden und wandelte sich beim Behandeln mit verd. Säure sofort in eine hellgelbe krystalline Verbindung um. Sie krystallisiert aus Äther, in dem sie ziemlich löslich ist,

I $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$

II $H_5C_6 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$

in Form langer, leichtgelber Stäbe, die bei 70—71° schmelzen. Der Ketipinsäure-äthylester schmilzt dagegen bei 80°. Die Elementaranalyse zeigte, daß es sich in der Tat um den 2,3,5-Trioxo-hexan-carbonsäure-(1)-äthylester (I) handelt. Die verhältnismäßig beständige Verbindung läßt sich i. V. ohne Zersetzung destillieren. Mit Eisenchlorid gibt sie in Alkohol intensive rotbraune Farbreaktion. Die Ausbeute an reiner, umkrystallisierter Verbindung beträgt 15%, bei der Billigkeit der Ausgangsmaterialien ist sie also leicht in größerer Menge darzustellen.

Nach diesem ermutigenden Ergebnis war ich bestrebt, den Rest $\cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$ auch in andere Ketone einzubauen. Die Reaktion wurde bis jetzt nur noch mit zwei aromatischen Ketonen durchgeführt, und zwar mit Acetophenon und p-Methoxy-acetophenon. In beiden Fällen verläuft die Kondensation noch glatter als im Falle des Acetons. Die Ausbeute ist, wie dies bis jetzt stets beim Übergang von der aliphatischen zur aromatischen Reihe festgestellt wurde, noch beträchtlich höher (etwa 50% d. Th.).

Der 2,3,5-Trioxo-5-phenyl-pentan-carbonsäure-(1)-äthylester (II) bildet aus Essigester oder Äther umkrystallisiert farblose, verfilzte Nadeln. Die analoge p-Methoxy-Verbindung, durch Kondensation des Natrium-oxalessigesters mit p-Methoxy-acetophenon gewonnen, wird aus Äther in Form derber, strohgelber Prismen erhalten. Es überrascht, daß das Phenylderivat noch farblos ist, während die Methoxy-Verbindung intensiv gelb ist.

Aus Zeitmangel beschränkte ich mich hier darauf, nur einige Vertreter dieser neuen Verbindungsklasse zu synthetisieren. Es unterliegt jedoch wohl keinem Zweifel, daß die beschriebene Methode allgemein anwendbar sein wird, so daß es gelingen kann, den Rest $\cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$ in jedes beliebige, zur Kondensation befähigte Keton einzubauen. Diese so leicht und billig zu erhaltenden Verbindungen lassen sich sicherlich infolge ihrer vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten noch für mancherlei Synthesen verwerten.

Beschreibung der Versuche

2,3,5-Trioxo-hexan-carbonsäure-(1)-äthylester (I)

Die Lösung von 7,3 g (0,05 Mol) Oxalsäure-diäthylester und 4,4 g (0,05 Mol) Essigester in 25 ccm abs. Benzol wird mit 2,3 g (0,1 At) in Scheiben geschnittenem Natrium versetzt und unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die so ausgelöste Reaktion läßt man ohne weitere äußere Wärmezufuhr von selbst zu Ende gehen. Nach ihrem Abklingen wird die nunmehr dunkelbraune, homogene Lösung mit 3 ccm Aceton versetzt und im Ölbad weiter auf 100° erhitzt. Die Reaktion belebt sich wieder und bald kommt es zur Abscheidung einer hellgelben Natriumverbindung. Nachdem das Natrium völlig in Lösung gegangen ist, was ungefähr eine Stunde erfordert, läßt man erkalten, versetzt den Ansatz mit abs. Äther und filtriert die ausgeschiedene Natriumverbindung ab. Durch kurzes Ausbreiten derselben auf Filtrierpapier entfernt man den anhaftenden Äther und trägt dann die lufttrockene, nunmehr gelb gefärbte Natriumverbindung in 10proc. Salzsäure ein. Sie verwandelt sich dabei in eine hellgelb gefärbte krystalline Masse, die abfiltriert und aus Petroläther, in dem sie beim Erwärmen leicht löslich ist, umkrystallisiert wird. Es werden so 1,5 g an reiner Verbindung gewonnen. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus wenig Äther wird sie analysenrein in Form leichtgelber, glänzender, langer Stäbe vom Schmp. 70—71° erhalten. Die Verbindung ist leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln bis auf Petroläther in der Kälte, in Wasser ist sie unlöslich. Sie läßt sich bei 120°/0,5 mm ohne Verlust destillieren. Mit Eisenchlorid gibt sie in alkoholischer Lösung intensiv rotbraune Enolreaktion.

$C_9H_{12}O_5$ (200,1) Ber. C 54,0 H 6,05
Gef. » 54,1, 54,2 » 5,9, 6,05

2,3,5-Trioxo-5-phenyl-pentan-carbonsäure-(1)-äthylester (II)

Zu der wie im vorigen Beispiel dargestellten Natriumverbindung des Oxalessigesters in Benzol gibt man 6 g Acetophenon (0,05 Mol) und führt die Kondensation durch Erhitzen auf 100° während zweier Stunden zu Ende. Nach dieser Zeit ist das Natrium völlig gelöst. Die erkaltete Lösung wird mit abs. Äther verrührt und die ausgeschiedene Natriumverbindung abfiltriert und durch Ausbreiten auf Filtrierpapier vom Lösungsmittel befreit. Durch Verreiben der lufttrockenen, ockergelb gefärbten Natriumverbindung mit 10proc. Salzsäure wird sie zerlegt. Die abfiltrierte hellgelbe, krystalline Verbindung wird aus wenig Essigester umkrystallisiert, wobei 5 g an obiger Verbindung erhalten wurden. Sie krystallisiert in Form feiner, zu Kugeln angeordneter Nadeln. Der Schmp. liegt nach zweimaligem Umkrystallisieren bei 105—106° (gelbliche Schmelze). Leicht löslich beim Erwärmen in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Äther und Petroläther, ziemlich löslich in siedendem Wasser. Sie löst sich mit gelber Farbe in verd. Laugen. Mit Eisenchlorid gibt sie rotbraune, mit conc. Schwefelsäure gelbe Farbreaktion.

$C_{14}H_{14}O_5$ (262,1) Ber. C 64,1 H 5,4
Gef. » 64,3, 64,1 » 5,6, 5,4

2,3,5-Trioxo-5-anisyl-pentan-carbonsäure-(1)-äthylester

Die Natriumverbindung dieser Verbindung wird wie im vorigen Falle erhalten, wenn man 7,5 g p-Methoxy-acetophenon (0,05 Mol) zur Natrium-oxalessigesterlösung zufügt. Wenn nach etwa zwei Stunden das Natrium verschwunden ist, entfernt man den Rückflußkühler und vertreibt das Lösungsmittel i. V. Der feste,

ockergelbe Rückstand wird anschließend durch Verreiben mit verd. Salzsäure in die freie Verbindung übergeführt; Ausbeute nach dem Trocknen 10 g. Die weitere Reinigung erfolgt am besten durch Umkrystallisieren aus Äther, aus welchem das Kondensationsprodukt in Form strohgelber, derber Prismen vom Schmp. 89° erhalten wird. Mit Eisenchlorid in Alkohol schwarzbraune, mit conc. Schwefelsäure rotorange Farbreaktion.

$C_{15}H_{16}O_6$ (292,1) Ber. C 61,7 H 5,5
Gef. » 61,8, 61,85 » 5,4, 5,6

Oxalester-Kondensationen III

Über die gleichzeitige, fortgesetzte Kondensation des Oxalesters mit Mesityloxyd und Aceton

Von *Josef Schmitt*

Durch Kondensation des Oxalesters mit Mesityloxyd wurden bislang zwei verschiedene Verbindungen erhalten. Durch Einwirkung von je einem Mol der beiden Reaktionspartner entsteht der Mesityloxyd-oxalsäure-äthylester vom Schmp. 21—22° (I)[1]), welcher früher als α-Form bezeichnet wurde, durch Kondensation des Oxalesters mit zwei Mol Mesityloxyd wird das symmetrische, gelb gefärbte Oxalyl-dimesityloxyd vom Schmp. 150° (II)[2]) gewonnen.

Der Mesityloxyd-oxalester geht, besonders unter dem Einfluß von Säuren, sehr leicht in eine isomere Verbindung vom Schmp. 59—60° (früher β-Mesityloxyd-oxalester genannt) über[3]), die im Gegensatz zur ursprünglichen Form in verd. Alkali unlöslich ist und mit Eisenchlorid keine Enolreaktion mehr gibt. Wie Claisen[4]) bereits vermutet hatte und wie Dieckmann[5]) bestätigen konnte, entsteht diese Verbindung durch Cyclisierung. Es kommt ihr die Konstitution eines 6,6-Dimethyl-5,6-dihydro-γ-pyron-carbonsäure-(2)-äthylesters (III) zu.

Das Oxalyl-dimesityloxyd (II), welches ich abweichend von der in der Literatur angegebenen Methode schnell und einfach durch Kondensation von Mesityloxyd (2 Mol) und Oxalester (1 Mol) in benzolischer Lösung mit metallischem Natrium erhielt, besitzt zweimal das zur Cyclisierung im eben dargelegten Sinne befähigte System $CH_3 \cdot \dot{C} : CH \cdot CO \cdot CH : \dot{C} \cdot$, $\dot{C}H_3$ $\dot{O}H$ es müßte sich demgemäß unter dem Einfluß von Säuren ebenfalls in

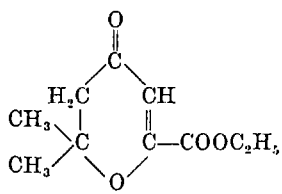
[1]) Claisen, A. 291, 126 (1896).
[2]) Claisen, A. 291, 136 (1896).
[3]) Claisen, A. 291, 119, 133 (1896).
[4]) Ber. 24, 115 (1891).
[5]) Ber. 53, 1772 (1920).

eine isomere, zweifach cyclisierte Verbindung (IV) überführen lassen. Dieses Isomerisierungsprodukt, das meines Wissens noch nicht beschrieben worden ist, läßt sich in der Tat in beinahe quantitativer Ausbeute isolieren, wenn man das Oxalyl-dimesityloxyd in alkoholischer Lösung kurze Zeit mit Salzsäure behandelt. Die sehr beständige Verbindung gibt keine Enolreaktion mehr, was ein Beweis dafür ist, daß die Cyclisierung wirklich zweimal stattgefunden hat.

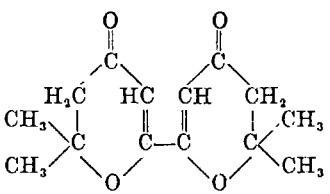
I $CH_3 \cdot \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{C}} : CH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOC_2H_5$

II $CH_3 \cdot \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{C}} : CH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH : \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle |}{C}} \cdot CH_3$

III



IV

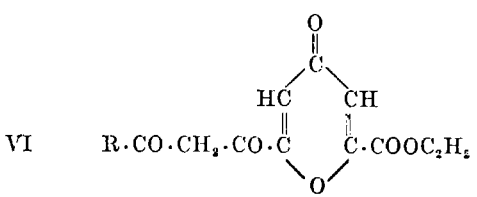


In der ersten Mitteilung dieser Reihe (S. 17) beschrieb ich neuartige Oxalester-Kondensationsprodukte, die ihre Entstehung einer fortgesetzten Kondensation des Oxalesters entweder mit Aceton allein oder mit diesem und einem zweiten, aromatischen Keton verdanken und die nach der Formel V aufgebaut sind. Wie weiterhin gezeigt werden konnte, lassen sich sämtliche vier Kondensationsprodukte nach dem gleichen Schema unter Wasseraustritt cyclisieren, wobei sehr beständige und gut krystallisierende γ-Pyronderivate der Konstitution VI entstehen.

Die Bildung der Kondensationsprodukte der Formel V, bei denen -R kein Methyl ist, verspricht auf Grund der besonders wahrscheinlichen Entstehungsweise dieser Verbindungen immer dann gewährleistet zu sein, wenn das hierbei zur Anwendung gelangende zweite Keton, das für die Einführung des Restes -R verantwortlich ist, gegenüber dem Oxalester eine größere Reaktionsfähigkeit besitzt als das Aceton. Dies ist,

V $R \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOC_2H_5$

VI



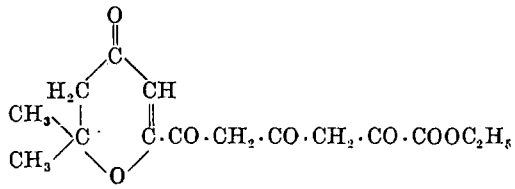
wie anzunehmen war und wie die Erfahrung bestätigte, stets bei aromatischen und ungesättigten Ketonen der Fall.

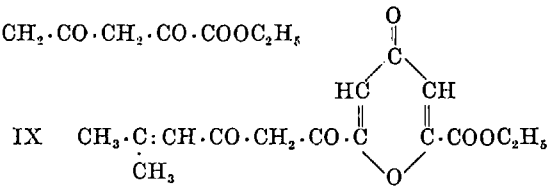
In der Absicht, diese Annahme noch an einem weiteren Beispiel zu erhärten und um gleichzeitig die allgemeine Anwendbarkeit dieser fortgesetzten Oxalester-Kondensation auch bei ungesättigten, aliphatischen Ketonen darzulegen, unterwarf ich schließlich noch das leicht zugängliche Mesityloxyd der gleichzeitigen Kondensation mit Oxalester und Aceton nach der angegebenen Methode. Das erzielte Resultat entsprach in der Tat auch in diesem Falle den Erwartungen. Läßt man Mesityloxyd mit Aceton und Oxalester in den Molverhältnissen 1:1:2 in benzolischer Lösung mit metallischem Natrium reagieren, so gelingt es leicht und in verhältnismäßig guter Ausbeute, ein gelbes Kondensationsprodukt zu isolieren. Im Ausschen und besonders im Schmp. (138°) gleicht die Verbindung dem 1,3,5,6,8-Pentaoxo-nonan-carbonsäure-(1)-äthylester (V, $R = CH_3$), dessen Bildung, zum mindesten als Nebenprodukt, in Betracht zu ziehen war. Der Mischschmelzpunkt der beiden Verbindungen war jedoch erniedrigt und die Elementaranalyse, die gut auf die erwartete Zusammensetzung $C_{15}H_{18}O_7$ stimmt, legt in Übereinstimmung mit den früheren Ergebnissen dieser Reihe die Konstitution der Verbindung im Sinne eines 1,3,5,6,8-Pentaoxo-10-methyl-undecen-(9)-carbonsäure-(1)-äthylesters (VII) fest.

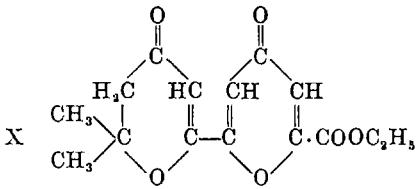
Diese Konstitution geht auch eindeutig aus den Cyclisierungsprodukten der Verbindung (VII) hervor. Sie besitzt nämlich zwei verschiedene, zur Cyclisierung befähigte Systeme, die Gruppierung A $CH_3 \cdot \overset{\cdot}{C}(\overset{\cdot}{CH_3}) : CH \cdot CO \cdot CH : \overset{\cdot}{C}(\overset{\cdot}{OH}) \cdot$ und die Gruppierung B $\cdot \overset{\cdot}{C}(\overset{\cdot}{OH}) : CH \cdot CO \cdot CH : \overset{\cdot}{C}(\overset{\cdot}{OH}) \cdot COOR$. A liegt in allen Kondensationsprodukten des Mesityloxyds mit dem Oxalester vor. Auf die allgemeine Durchführbarkeit dieser Cyclisierungsreaktion, die ohne Wasser-Abspaltung erfolgt, läßt die eingangs erwähnte Überführung des Oxalyl-dimesityloxyds in ein cyclisches Isomeres schließen. Die Gruppierung B, die sich im Aceton-dioxalester sowie in allen davon sich ableitenden und von mir erstmalig dargestellten höheren Kondensationsprodukten des Oxalesters mit Ketonen von der Konstitution V vorfindet, geht im Gegensatz zu A unter Wasserverlust in die cyclische Form über, und zwar gleichermaßen glatt sowohl bei der Destillation als auch bei der Einwirkung von Säuren.

Die Theorie sieht für die Verbindung VII drei verschiedene Cyclisierungsprodukte vor, nämlich die zwei monocyclisierten Verbindungen VIII und IX (A oder B cyclisiert) und eine bicyclische Verbindung X (A und B cyclisiert).

VII $CH_3 \cdot \overset{\cdot}{C}(\overset{\cdot}{CH_3}) : CH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOC_2H_5$

VIII 

IX 

X 

Bei der zersetzenden Destillation der Verbindung VII erhält man in geringer Menge ein Destillat, welches aus Methanol umkrystallisiert ockergelbe Nadeln von Schmp. 127° hinterläßt. Die gleiche Verbindung, jedoch in weitaus besserer Ausbeute, wird durch Einwirkung von Salzsäure auf VII erhalten. Da sie noch intensive Enolreaktion gibt, kann es sich dabei nur um eine der zwei möglichen monocyclischen Formen VIII oder IX handeln. Aus der Elementaranalyse geht eindeutig hervor, daß die Cyclisierung unter Wasseraustritt erfolgt, woraus sich die Konstitution gemäß IX ergibt.

Läßt man hingegen die Einwirkung der Salzsäure auf die offene Verbindung unter etwas energischeren Bedingungen vor sich gehen, so gelingt es, zwei weitere Reaktionsprodukte zu isolieren. Das erste, als Hauptprodukt auftretende, ist mit IX isomer, zeigt jedoch im Gegensatz zu IX mit Eisenchlorid keine Enolreaktion mehr. Diese Tatsache läßt sich nur mit der Bildung eines weiteren Ringes vereinen, wodurch der mit IX isomeren Verbindung zwangsläufig die Konstitution X zukommt.

Die zweite, in geringerer Menge erhaltene Verbindung zeigt ebenfalls keine Enolreaktion. Die naheliegende Annahme, daß es sich hier um die dem Ester X entsprechende Säure handele, wurde dadurch bestätigt, daß der Ester X mit conc. Salzsäure ganz glatt zur gleichen Säure verseift wurde. Auch bei der Behandlung von IX mit conc. Salzsäure wird in fast ebenso glatter Reaktion die gleiche Säure gewonnen.

Während die Ringbildung der Gruppierung A nach der Literatur auf die verschiedenste Weise zustande kommt, z. B. unter dem Einfluß von Säuren, bei der Destillation und selbst bei längerem Erhitzen, immer unter Bezugnahme auf den Übergang des Mesityloxyd-oxalesters (I) in sein cyclisches Isomeres (III),

erfolgt sie im obigen Beispiel ausschließlich unter dem Einfluß von Salzsäure; hingegen cyclisiert sich das System B sowohl unter dem Einfluß der Hitze (Destillation), als auch dem der Säuren. Wie das angeführte Beispiel weiterhin erkennen läßt, erfolgt bei gleichzeitiger Anwesenheit der Gruppierungen A und B im Molekül unter der Einwirkung der Salzsäure zuerst die Cyclisierung des Systems B. Demzufolge dürfte es, wenigstens auf diesem Wege, unmöglich sein, die zweite monocyclische Verbindung (VIII) zu erhalten.

Beschreibung der Versuche

Oxalyl-dimesityloxyd (II)

Die Lösung von 7,3 g Oxalester (0,05 Mol) und 9,8 g Mesityloxyd (0,1 Mol) in 50 ccm Benzol wird unter Rückfluß mit 2,3 g (0,1 At) in Scheiben geschnittenem Natrium zur Reaktion gebracht. Nach dem Abklingen der sofort einsetzenden Reaktion wird der Ansatz bis zum Verschwinden des Natriums im Ölbad auf 90—100° erhitzt; dann entfernt man das Lösungsmittel i. V. Die hinterbleibende feste, schwarzbraune Masse wird auf Filtrierpapier ausgebreitet und zu einem schokoladenbraunen Pulver verrieben, welches schließlich durch Zersetzen mit verd. Salzsäure und Äther im Scheidetrichter zerlegt wird. Aus der eingeengten, ätherischen Lösung krystallisiert das Tetraketon beim Stehen in einer Ausbeute von mindestens 2,5 g aus. Aus Essigester oder Benzol sattgelb gefärbte Prismen vom Schmp. 150°, wie in der Literatur angegeben.

Bis-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-γ-pyron-(2) (IV)

1 g Oxalyl-dimesityloxyd wird mit 25 ccm Alkohol, dem 2 ccm conc. Salzsäure zugesetzt wurden, zum Sieden erhitzt. Nachdem die Verbindung in Lösung gegangen ist, dampft man auf die Hälfte ein und versetzt in der Hitze mit Wasser, bis die Lösung sich zu trüben beginnt. Beim Erkalten krystallisiert das Cyclisierungsprodukt in großen Spießen aus; die Ausbeute beträgt 0,8 g. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wird die Verbindung ganz rein erhalten. Leicht gelb gefärbte, cm-lange Spieße vom Schmp. 198°. Die Verbindung läßt sich bei 180°/1 mm schnell und ohne Verlust sublimieren. Eisenchloridreaktion negativ.

$C_{14}H_{18}O_4$ (250,1) Ber. C 67,2 H 7,25
Gef. » 67,0, 67,2 » 7,45, 7,5

1,3,5,6,8-Pentaoxo-10-methyl-undecen-(9)-carbonsäure-(1)-äthylester (VII)

Die Lösung von 4,9 g Mesityloxyd (0,05 Mol), 2,8 g Aceton (0,05 Mol) und 14,6 g Oxalester (0,1 Mol) in 50 ccm Benzol versetzt man mit 3,5 g (0,15 At) in Scheiben geschnittenem Natrium und läßt unter Rückfluß reagieren. Es kommt zum spontanen Aufsieden der Lösung, die sich gleichzeitig mehr und mehr schwarzbraun färbt. Nach Abflauen der ersten Reaktion fährt man mit dem Erhitzen auf 100° fort, bis nach etwa 2 Stdn. das Natrium verschwunden ist. Der Kolbeninhalt ist nach dieser Zeit fast völlig erstarrt, man breitet ihn auf Filtrierpapier aus, wo er in kurzer Zeit zu einem braunroten Pulver zerfällt. Dieses wird anschließend unter Äther mit verd. Salzsäure im Scheidetrichter zersetzt. Die ätherische Lösung scheidet nach dem Einengen langsam ein gelbes Kondensationsprodukt aus, welches nach 24stündigem Stehen abgesaugt wird. Die Ausbeute beträgt 2 bis 2,5 g. Durch Umkrystallisieren aus Essigester oder Benzol, in denen die Verbindung in der Hitze leicht löslich ist, erhält man zitronengelbe Krystalle, die bei 138° u. Zers. schmelzen. Der Mischschmp. mit

der Verbindung V, R = CH_3 (Schmp. 140—141°), der die neue Substanz sehr gleicht, gibt Depression (120°). Die Enolreaktion ist tief braunrot, in conc. Schwefelsäure löst sich die Verbindung mit roter Farbe.

$C_{15}H_{18}O_7$ (310,1) Ber. C 58,1 H 5,85
Gef. » 58,3, 58,35 » 5,85, 5,7

6-[5-Methyl-hexen-(4)-dion-1,3]-γ-pyron-carbonsäure-(2)-äthylester (IX)

Wenn man die vorangehende Verbindung der zersetzenden Destillation i. V. (1 mm) unterwirft, so erhält man bei 220—250° Badtemperatur in geringer Menge ein rotes Destillat, welches beim Erkalten völlig erstarrt. Man löst in wenig Methanol und erhält beim Erkalten der Lösung glänzende, ockergelbe Nadeln, die bei 127—128° schmelzen. Die Verbindung zeigt rotbraune Enolreaktion und löst sich mit gelber Farbe in conc. Schwefelsäure.

Dieselbe Verbindung wurde weitaus glatter erhalten, als 1 g der Verbindung VII in 10 ccm Alkohol gelöst und die Lösung in der Hitze mit 1 ccm conc. Salzsäure versetzt wurde. Nach dem Erkalten wurde mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt, wobei sich ein rasch erstarrendes Öl abschied. Beim Umkrystallisieren desselben aus Methanol wurden glänzende, ockergelbe Nadeln erhalten, die bei 127—128° schmolzen und die sich mit der durch Destillation gewonnenen Verbindung als identisch erwiesen. Die Ausbeute betrug etwa 50% d. Th.

$C_{15}H_{16}O_6$ (292,1) Ber. C 61,6 H 5,5
Gef. » 61,45, 61,4 » 5,55, 5,55

6-[6,6-Dimethyl-5,6-dihydro-γ-pyron-(2)]-γ-pyron-carbonsäure-(2)-äthylester (X)

Die Lösung von 1 g der Substanz VII in 10 ccm Alkohol wurde wie vorher in der Hitze mit 1 ccm conc. Salzsäure und kurz darauf mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt. Durch nochmaliges Erhitzen zum Sieden wurde das bereits ausfallende Reaktionsprodukt wieder in Lösung gebracht. Unter diesen Umständen krystallisierte nach dem Erkalten die Verbindung X in Gestalt großer, glänzender Krystallblätter aus, die aus Methanol umgelöst hellockergelbe Nadeln vom Schmp. 141° ergaben. Die Verbindung gibt keine Enolreaktion mit Eisenchlorid, mit conc. Schwefelsäure zeigt sie keine Halochromiefärbung.

$C_{15}H_{16}O_6$ (292,1) Ber. C 61,6 H 5,5
Gef. » 61,6, 61,65 » 5,3, 5,4

Säure der Esters X. Bei längerem Stehen der von der vorigen Reaktion stammenden Mutterlaugen scheidet sich diese Säure allmählich ab. Nach nochmaligem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol wird sie in Form leicht bräunlicher, gezackter Prismen, die bei 227° u. Zers. schmelzen, erhalten. Sie gibt keine Enolreaktion.

Dieselbe Säure wird in quantitativer Ausbeute gewonnen, wenn man den bicyclischen Ester X vom Schmp. 141° mit etwas conc. Salzsäure bis zur erfolgten Lösung (wenige Minuten) erhitzt und dann mit Wasser versetzt. Das beim Erkalten sich abscheidende Verseifungsprodukt wird aus stark verd. Alkohol umkrystallisiert. Auf dieselbe Weise mit conc. Salzsäure behandelt, liefert auch der Ester IX die gleiche Säure vom Schmp. 227°. Die Ausbeute ist in diesem Fall, wenn auch nicht quantitativ, so doch noch sehr gut. In geringem Ausmaße erfolgt hierbei Verharzung, was sich durch Dunkelfärbung der Reaktionslösung zu erkennen gibt.

Über Fusarubin, einen Naphthochinonfarbstoff aus Fusarien

Von *Hans W. Ruelius* und *Adeline Gauhe*

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für medizinische Forschung Heidelberg, Institut für Chemie)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 20. Februar 1950)

Viele Pilze der Gattung Fusarium zeigen Pigmentbildung, doch sind bisher aus Fusarien erst verhältnismäßig wenig Farbstoffe isoliert und chemisch gekennzeichnet worden. Raistrick und Mitarbeiter[1]) erhielten aus den Mycelien verschiedener Stämme von *Fusarium culmorum* (W. G. Smith) Sacc. und verwandter Formen 2 Farbstoffe, von denen der eine — Rubrofusarin — der Monomethyläther eines Methyltrioxyxanthons ist, während die chemische Natur des Aurofusarins noch ungeklärt ist. H. Damm[2]) beobachtete die Bildung von Carotinoiden durch nicht näher bezeichnete, fettbildende Fusarien. H. R. V. Arnstein und A. H. Cook[3]) untersuchten die Farbstoffe aus dem Mycel und der Kulturflüssigkeit von *Fusarium javanicum*, von denen sie 2, nämlich Javanicin $C_{15}H_{14}O_6$ und Oxyjavanicin $C_{15}H_{14}O_7$, in kristallisiertem Zustand gewinnen konnten. Beide sind rot gefärbt. Für das Javanicin zeigten die englischen Autoren, daß es ein 5,8-Dioxy-2-acetonyl-naphthochinon-1,4 ist, in dem zwei weitere β-Stellungen durch Methyl bzw. Methoxyl besetzt sind. S. Weiß und F. F. Nord[4]) isolierten aus dem Mycel von *Fusarium solani D 2 purple* (var. rosa) einen roten Farbstoff, den sie Solanion nannten, und der den gleichen Schmelzpunkt und den gleichen chemischen Aufbau wie das von Arnstein und Cook beschriebene Javanicin hat.

Farbstoffbildung von Fusarium solani und Isolierung des Fusarubins

Bei einem Stamm von *Fusarium solani* (Mart.) App. et Wr. haben wir ebenfalls die Bildung von rotem Farbstoff beobachtet. Er diffundierte größtenteils in die Kulturflüssigkeit und ließ sich aus dieser mit organischen Lösungsmitteln ausschütteln. Die nähere Untersuchung ergab, daß es sich um ein Gemisch mehrerer Farbstoffe

[1]) J. N. Ashley, B. C. Hobbs und H. Raistrick, Biochem. J. 31, 385 (1937).
[2]) Chemikerzeitung 67, 47 (1943).
[3]) Soc. 1947, 1921.
[4]) Arch. Biochem. 22, 288 (1949).

handelt, die wir auf Grund ihrer verschieden stark sauren Eigenschaften trennen konnten: ein Teil der Farbstoffe läßt sich mit Bicarbonatlösung aus den organischen Lösungsmitteln wieder ausschütteln. Aus diesem Anteil konnten wir keine kristallisierten Verbindungen erhalten. Dagegen lieferte die in Soda lösliche Fraktion einen roten kristallisierten Farbstoff, den wir Fusarubin genannt haben.

Das Fusarubin kristallisiert aus Benzol in roten Prismen, die meist zu Büscheln vereinigt sind und Kupferglanz zeigen. Beim Erhitzen im Röhrchen findet ab 200° langsame Zersetzung statt. Auf dem vorerwärmten Maquenne-Block schmilzt das Fusarubin unter Zersetzung und Violettfärbung bei 218°. Seine sodaalkalische Lösung ist rotviolett, die Lösung in Natronlauge blauviolett. In Bicarbonatlösung ist es unlöslich.

Konstitution des Fusarubins

Das Fusarubin hat die Zusammensetzung $C_{15}H_{14}O_7$. Seine sodaalkalische Lösung läßt sich durch Dithionit entfärben; beim Schütteln mit Luft tritt die ursprüngliche Farbe wieder auf. Dieses Verhalten legte die Vermutung nahe, daß der Körper Chinoncharakter hat.

Von den 15 C-Atomen gehört eines einer Methoxyl-gruppe an. Ein weiteres liegt in einer an C gebundenen Methyl-gruppe vor, denn bei der Chromsäureoxydation nach Kuhn-Roth wird 1 Mol Essigsäure gebildet. Für das Grundgerüst bleiben somit höchstens 13 C-Atome, was eine Formulierung als partiell hydriertes Anthrachinon ausschließt. Beim Vergleich von Fusarubin mit einer größeren Anzahl natürlicher und synthetischer Naphthochinon-Derivate zeigte es sich, daß es seinem Absorptionsspektrum nach zu den substituierten 5,8-Dioxy-1,4-naphthochinonen gehört. Die Lage der Absorptionsbanden*) des Fusarubins, verglichen mit denen von 2-Methoxynaphthazarin (Naphthopurpurin-methyläther) und von 2-Methoxy-6 (od. 7)-methyl-naphthazarin[5]), zeigt nur eine geringe Verschiebung nach kürzeren Wellenlängen (s. Tab. 1). Diese beiden Naphthazarin-Derivate lösen sich ebenso wie das Fusarubin mit rotvioletter Farbe in Alkalicarbonat-lösungen und mit blauvioletter Farbe in Lauge.

Das Fusarubin bildet ein schwerlösliches Kupfersalz $C_{15}H_{12}O_7Cu$. Alle weiteren von uns untersuchten Naphthazarine ohne zusätzliche saure Gruppen gaben entsprechende Salze**). Mit alkoholischer Kali-

*) Alle angegebenen Absorptionsbanden wurden mit dem Gittermeßspektroskop nach Loewe-Schumm unter Verwendung eines Kupferoxyd-ammoniak-Filters gemessen. Die Lage der Bandenmitte ist in mμ angegeben. Stärkere Absorptionsbanden sind durch Fettdruck hervorhoben. Eingeklammerte Zahlen zeigen an, daß die Banden unscharf sind.

[5]) K. Wallenfels und A. Gauhe, unveröffentlicht.

**) Unveröffentlicht.

Tab. 1. Absorptionsbanden (in mμ) von:

Fusarubin (A)	in Äther		**535**	521	(**499**)	484	(467)
2-Methoxy-naphthazarin (B)			**536**	522	(**501**)	485	(468)
2-Methoxy-6 (oder 7)-methyl-naphthazarin (C)			**539**	523	(**503**)	486	(469)
(A)	in Alkohol		(536)	(521)	(**500**)		(466)
(B)			**538**	522	(**500**)	484	467
(C)			(540)	523	(**503**)		470
(A)	in Cyclohexan	550	**539**	523	(**501**)		470
(B)			**540**	525	(504)	488	472
(C)			**543**	527	(506)	490	476
(A)	in 0,1 n-alkohol. Kalilauge		(**597**)		(556)		
(B)			(**602**)		(559)		
(C)			(**602**)		(554)		

lauge gibt das Fusarubin ein Monokaliumsalz $C_{15}H_{13}O_7K$, verhält sich in dieser Hinsicht also wie das Solanion von Weiß und Nord[4]).

Nach den vorstehenden Beobachtungen ist das Fusarubin als ein substituiertes 5,8-Dioxy-naphthochinon-1,4 aufzufassen. Nach Zerewitinoff-Roth wurden 3 aktive Wasserstoffatome gefunden, von denen 2 den Hydroxylgruppen in 5- und 8-Stellung zuzuordnen sind. Das dritte aktive Wasserstoffatom kann nicht einer kernständigen Hydroxylgruppe angehören, sondern muß in einer Seitenkette stehen, da 5,8-Dioxy-1,4-naphthochinone mit β-ständigen Hydroxylgruppen bicarbonatlöslich sind. Außerdem geben diese mit methanolischer Bleiacetat-lösung eine rotviolette Fällung, während bei Fusarubin wie bei den anderen Naphthazarin-Derivaten ohne β-ständige Hydroxylgruppe nur eine Violettfärbung der Lösung auftritt[6])[7]). Das dritte aktive Wasserstoffatom gehört einer äußerst reaktionsfähigen Gruppierung an, denn bereits beim Stehen mit kalter 1—2proc. methanolischer Salzsäure wird ein Methyläther gebildet, der nur noch 2 aktive Wasserstoffatome enthält. Mit äthyl-alkoholischer Salzsäure bildet sich ebenso leicht der Äthyläther. Beide Äther zeigen noch die gleiche Lage der Absorptionsbanden wie das Fusarubin selbst. Diese leichte Verätherbarkeit erinnert an das Alkannin, das in der Seitenkette eine Hydroxylgruppe trägt, die ebenfalls durch methanolische Salzsäure bereits in der Kälte veräthert wird[8]). Wie das Alkannin spaltet auch Fusarubin äußerst leicht Wasser ab unter Bildung eines Anhydro-Derivates (Anhydrofusarubin), auf das wir später noch näher eingehen.

[6]) Ch. Kuroda und M. Wada, Sci. Pap. Inst. physic. chem. Res. **34**, 1740 (1938).
[7]) R. Kuhn und K. Wallenfels, Ber. **72**, 1407 (1939).
[8]) H. Brockmann, A. **521**, 1 (1935).

Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Bariumsulfat in Alkohol oder Eisessig nimmt das Fusarubin insgesamt 2 Mol Wasserstoff auf. Schon nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff ist die Lösung vollständig entfärbt. Das 2. Mol Wasserstoff wird viel langsamer aufgenommen (s. Kurve). Bei Luftzutritt färben sich auch die vollständig hydrierten Lösungen wieder rot. Die nähere Untersuchung der reoxydierten Hydrierungsprodukte ergab, daß man hierbei 2 verschiedene Verbindungen erhält, je nachdem ob man die Hydrierung in Alkohol-

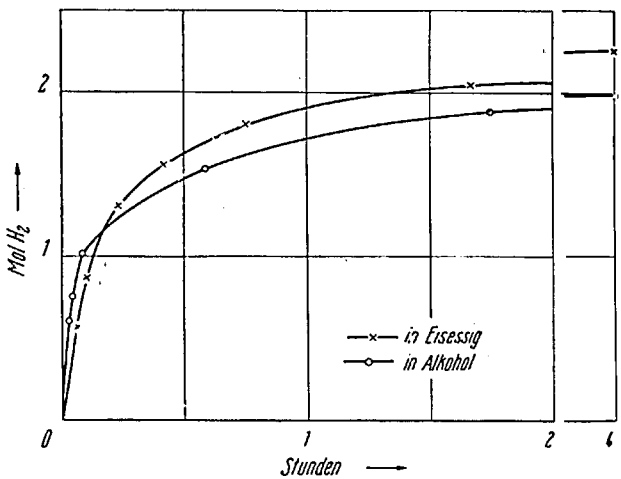


Fig. 1. Katalytische Hydrierung von Fusarubin: ×—× in Eisessig, ○—○ in Alkohol.

oder Eisessig-lösung vornimmt. Beide Verbindungen haben die gleiche Summenformel $C_{15}H_{14}O_6$, unterscheiden sich also vom Fusarubin durch den Mindergehalt eines Sauerstoffatoms, und haben nur noch 2 aktive Wasserstoffatome. Die durch Hydrierung und Reoxydation in Eisessig gewonnene Verbindung vom Schmp. 187° zeigt noch die gleichen Absorptionsbanden wie das Fusarubin und gibt wie dieses bei der C-Methylbestimmung 1 Mol flüchtige Säure. Das gleiche Produkt wird auch bei der katalytischen Hydrierung des bereits erwähnten Anhydrofusarubins erhalten, wobei ebenfalls 2 Mol Wasserstoff verbraucht werden. Hieraus ergibt sich, daß bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig diejenige Hydroxylgruppe reduktiv entfernt wird, die die Ätherbildung und die Wasserabspaltung ermöglicht. Diese Hydroxylgruppe kann keine primäre alkoholische Hydroxylgruppe sein, denn bei ihrer Eliminierung tritt keine neue C-Methylgruppe auf.

Wird die Hydrierung in Alkohol oder Äthylacetat vorgenommen, so entsteht durch Reoxydation eine isomere Verbindung vom Schmp.

208°, deren Absorptionsbanden gegenüber Fusarubin um etwa 5 mμ nach dem langwelligen Teil des Spektrums verschoben sind. Diese Verbindung hat 2 C-Methylgruppen. Da sie 1 Sauerstoffatom und 1 aktives Wasserstoffatom weniger besitzt als Fusarubin, muß die zweite C-Methylgruppe durch Reduktion einer primären alkoholischen Hydroxylgruppe entstanden sein.

Die Eliminierung von Hydroxylgruppen durch katalytische Reduktion ohne Anwendung von Wärme und Druck ist schon öfters durchgeführt worden. So haben Zelinsky und Mitarbeiter[9]) Benzylalkohol zu Toluol und Mandelsäure zu Phenylessigsäure reduziert unter Verwendung von Platinkohle, die durch Zusatz geringer Mengen Palladiumchlorid-lösung aktiviert war. Bei der von Brockmann[8]) durchgeführten Reduktion von Alkannin zu Alkannan wird ebenfalls eine Hydroxylgruppe eliminiert. Die Reduktion eines substituierten Benzylalkohols zum entsprechenden Toluolderivat in Gegenwart von Palladiumschwarz wurde von Posternak und Ruelius[10]) beschrieben. Das von uns benutzte Palladium-Bariumsulfat ist ebenfalls imstande, die Reduktion von Benzylalkohol zu Toluol zu katalysieren.

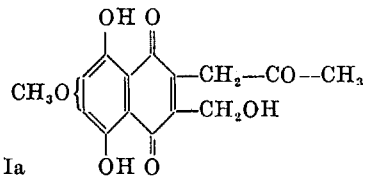
Die Verbindung $C_{15}H_{14}O_6$ vom Schmp. 208° bildet überraschenderweise ein 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon, während in der isomeren Verbindung vom Schmp. 187° und im Fusarubin selbst keine Ketogruppe nachzuweisen ist. Die Gesamtheit der bisherigen Ergebnisse läßt sich nur erklären, wenn man annimmt, daß das Fusarubin (bzw. sein Leukoderivat) in zwei verschiedenen Formen reagieren kann, nämlich als Oxyketon und als dessen cyclisches Halbketal (d. h. als cyclischer α-Oxyäther), daß also ein Fall von Oxo-cyclo-desmotropie vorliegt. Bei der Hydrierung entsteht aus der Oxo-Form die Verbindung vom Schmp. 208°, in der die Carbonylgruppe erhalten ist, während die primäre alkoholische Hydroxylgruppe unter Bildung einer zweiten C-Methylgruppe eliminiert worden ist. Aus der Cyclo-Form entsteht das Isomere vom Schmp. 187°, bei dem der sauerstoffhaltige Ring erhalten ist, während die Hydroxylgruppe des α-Oxyäthers reduktiv eliminiert worden ist.

Es ist bekannt, daß Oxyketone und Oxyaldehyde vorwiegend dann in der Cyclo-halbketal- bzw. Cyclo-halbacetal-Form reagieren, wenn der Abstand zwischen Carbonyl- und Hydroxylgruppe so groß ist, daß bei der Cyclisierung ein 5- oder mehrgliedriger Ring gebildet werden kann. Von den 15 C-Atomen des Fusarubins sind 11 festgelegt durch das Naphthazarin-Skelett und die Methoxylgruppe, die, wie später gezeigt wird, kernständig ist. Wenn die 4 verbleibenden C-Atome in einer Seitenkette vereinigt wären, so wäre nur die Formulierung als α- oder β-Oxyketon möglich, da nach der C-Methylbestimmung eine endständige Methylgruppe vorhanden sein muß. Nimmt man dagegen an, daß die 4 restlichen C-Atome sich auf 2 zueinander o-ständige

[9]) N. D. Zelinsky, K. Packendorff und L. Leder-Packendorff, Ber. **67**, 300 (1934).

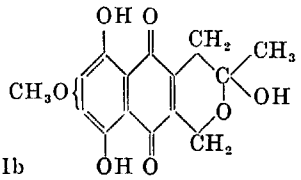
[10]) Th. Posternak und H. W. Ruelius, Helv. **26**, 2045 (1943).

Seitenketten verteilen bzw. in der Cyclo-Form einem dritten kondensierten Ring angehören, so gibt es 3 Möglichkeiten der Formulierung, die den bisherigen Befunden gerecht werden:

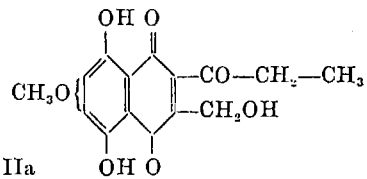


Ia

bzw.

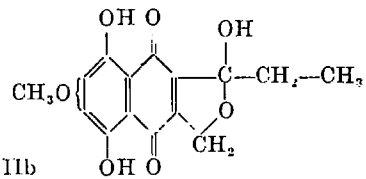


Ib

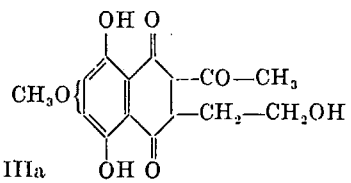


IIa

bzw.

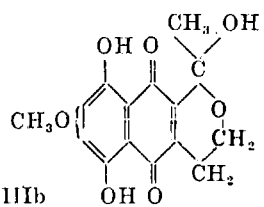


IIb



IIIa

bzw.



IIIb

Eine Verbindung von der Struktur II müßte bei der Chromsäureoxydation nach Kuhn-Roth Propionsäure ergeben; bei der Oxydation von Fusarubin wird aber Essigsäure erhalten. Infolgedessen scheidet die Formulierung II aus. Formulierung III kann auf Grund folgender Überlegung nicht zutreffen: Das Anhydrofusarubin $C_{15}H_{12}O_6$ liefert bei der Hydrierung, wie bereits erwähnt, die Verbindung $C_{15}H_{14}O_6$ vom Schmp. 187°, die sich nur von der cyclischen Form ableiten läßt. Da dieser Übergang lediglich in der Anlagerung von 1 Mol Wasserstoff besteht, muß das Anhydrofusarubin auch cyclisch gebaut sein. Ein Körper der Struktur IIIb würde bei der Wasserabspaltung ein Anhydro-Derivat mit einer Methylengruppe ergeben. Da aber das Anhydrofusarubin noch eine C-Methylgruppe hat, scheidet diese Strukturmöglichkeit ebenfalls aus.

Außerdem lassen sich gegen die Formulierungen II und III folgende Gründe anführen: Die Absorptionsbanden von Fusarubin haben die gleiche Lage wie die seiner Alkyläther und die der Verbindung $C_{15}H_{14}O_6$ vom Schmp. 187° (s. Tab. 2). Da letztere nur cyclisch gebaut sein können, ist offenbar für das Absorptionsspektrum des Fusarubins lediglich die Cyclo-halbketal-Form bestimmend. Bei der Verbindung $C_{15}H_{14}O_6$ vom Schmp. 208°, die nach dem früher Gesagten eine Ketogruppe besitzt und sich demnach von der Oxoform ableitet, sind die Absorptionsbanden gegenüber denjenigen des Fusarubins um 5 mμ nach längeren

Wellen verschoben (Tab. 2). Würde die Verbindung vom Schmp. 208° aus einem Körper der Struktur IIa oder IIIa durch Ersatz der aliphatischen Hydroxylgruppe durch Wasserstoff hervorgehen, so wäre ihre Ketogruppe dem Ringsystem des Naphthazarins direkt benachbart, die C=O-Doppelbindung also in Konjugation mit dessen Doppelbindungen. Eine Carbonylgruppe in dieser Stellung würde aber eine Verschiebung der Absorptionsbanden um mehr als 5 mμ nach dem langwelligen Teil des Spektrums mit sich bringen. So sind z. B. die Absorptionsbanden des Spinon A gegenüber denen von Echinochrom A um etwa 18 mμ nach dem langwelligen Teil des Spektrums verschoben[11]). Nach Formulierung I hingegen ist die Carbonylgruppe der Verbindung vom Schmp. 208° durch $-CH_2-$ vom Naphthochinonring getrennt und daher von viel geringerem Einfluß auf die Lage der Absorptionsbanden.

Tab. 2. Absorptionsbanden in Äther von:

Fusarubin		**535**	521	(499)	484	(467)
Fusarubin-methyläther bzw. -äthyläther		**535**	521	(499)	483	(466)
Desoxy-fusarubin $C_{15}H_{14}O_6$, Schmp. 187°	550	**535**	521	(499)	483	(466)
Javanicin $C_{15}H_{14}O_6$, Schmp. 208°		**541**	526	(505)	(487)	(472)
Anhydro-fusarubin		(583)	(541)			

Absorptionsbanden in Cyclohexan von:

Fusarubin	550	**539**	523	(501)		470
Fusarubin-methyläther bzw. -äthyläther	550	**539**	523	(501)	485	469
Desoxy-fusarubin $C_{15}H_{14}O_6$, Schmp. 187°	551	**539**	524	(499)	484	468
Javanicin, $C_{15}H_{14}O_6$, Schmp. 208°	557	**544**	529	(510)	491	475
Anhydro-fusarubin		(588)		(545)		

Alle Naphthazarine, bei denen wenigstens in einem Kern 2 benachbarte β-Stellungen frei sind, gehen durch Behandlung mit ätherischer Diazomethan-lösung in 5,8-Dioxy-naphthindazol-chinone über. Diese zeichnen sich durch eine stark gelbgrüne Fluorescenz und ein den entsprechenden Anthrachinonen ähnliches Spektrum aus[12])[13])[14]). In beiden Kernen substituierte Naphthazarine lagern hingegen kein Diazomethan an; ihre Absorptionsspektren und die meist nur schwach gelbrote Fluorescenz ihrer Lösungen ändern sich infolgedessen nicht[13])[15]). Auch beim Fusarubin ändert sich durch Behandlung mit ätherischer Diazomethan-lösung die Lage der Absorptionsbanden nicht, und es tritt keine gelbgrüne Fluoreszenz auf. Im Fusarubin müssen also beide Kerne substituiert sein. Da der eine Kern 2 zueinander o-ständige Seitenketten trägt (die sich in der Halbketalform zum sauerstoffhaltigen 6-Ring schließen), muß eine der beiden β-Stellungen des anderen Kerns (6- oder 7-) durch die Methoxylgruppe besetzt sein. Eine Entscheidung zwischen diesen beiden Stellungen war uns nicht mög-

[11]) R. Kuhn und K. Wallenfels, Ber. 72, 1407 (1939) und Ber. 74, 1594 (1941).
[12]) A. K. Macbeth und F. L. Winzor, Soc. 1935, 334.
[13]) K. Wallenfels, Ber. 75, 787 (1942).
[14]) C. J. P. Spruit, Rec. 68, 325 (1949).
[15]) K. Wallenfels und A. Gauhe, unveröffentlicht.

lich. Abgesehen von der Stellung der Methoxylgruppe steht hiernach die Konstitution des Fusarubins im Sinne der Formel I (a oder b) fest.

Inwieweit sich das Fusarubin als Cyclo-halbketal (Ib) oder als Oxyketon (Ia) verhält, wird in folgendem gezeigt.

Anhydro-fusarubin und Fusarubin-alkyläther

Das Fusarubin schließt sich in seinem reaktiven Verhalten durchaus denjenigen Oxyketonen an, die sich wie pyranoide Cyclo-halbketale verhalten.

Für das δ-Aceto-n-butanol ist seit langem bekannt[16]), daß es beim Destillieren unter Wasserabspaltung in ein cyclisches Anhydrid, das 2-Methyl-5,6-dihydropyran, übergeht, das in Gegenwart von Wasser leicht wieder in das Ausgangsprodukt zurückverwandelt wird. Ein ähnliches Verhalten haben R. E. Lutz und R. H. Jordan[17]) beim N-Phenacyl-N-äthyl-äthanolamin beschrieben. Das Chlorhydrat dieser Verbindung verliert beim Erwärmen Wasser unter Bildung von 2-Phenyl-4-äthyl-2,3-dehydro-morpholin (2-Phenyl-4-äthyl-5,6-dihydro-oxazin), das in saurer Lösung durch Wasseranlagerung die Ausgangssubstanz zurückbildet.

Wie bereits erwähnt, gibt auch das Fusarubin sehr leicht ein Anhydro-Derivat (IV), das tiefviolett gefärbt ist. Die Wasserabspaltung läßt sich auf verschiedene Weise bewirken. So wird bei der thermischen Zersetzung des Fusarubins größtenteils Anhydro-fusarubin gebildet, das sich im Hochvakuum aus den Zersetzungsprodukten heraussublimieren läßt. Als Darstellungsmethode für das Anhydro-fusarubin hat sich vor allem kurzes Kochen des Fusarubins in Eisessiglösung bewährt. Auch Erwärmen in chlorwasserstoffhaltigen Lösungsmitteln (Chloroform, Äther, Dioxan) führt zu dieser Verbindung. Die Rückverwandlung in Fusarubin durch Wasseranlagerung gelingt leicht und mit guter Ausbeute beim Verdünnen einer Eisessig-lösung von Anhydro-fusarubin mit Wasser. Anscheinend besteht in der verd. Eisessig-lösung ein Gleichgewicht zwischen Wasseranlagerung und Wasserabspaltung, das in der Kälte nach der Richtung der Wasseranlagerung, in der Hitze nach der Seite der Wasserabspaltung verschoben wird.

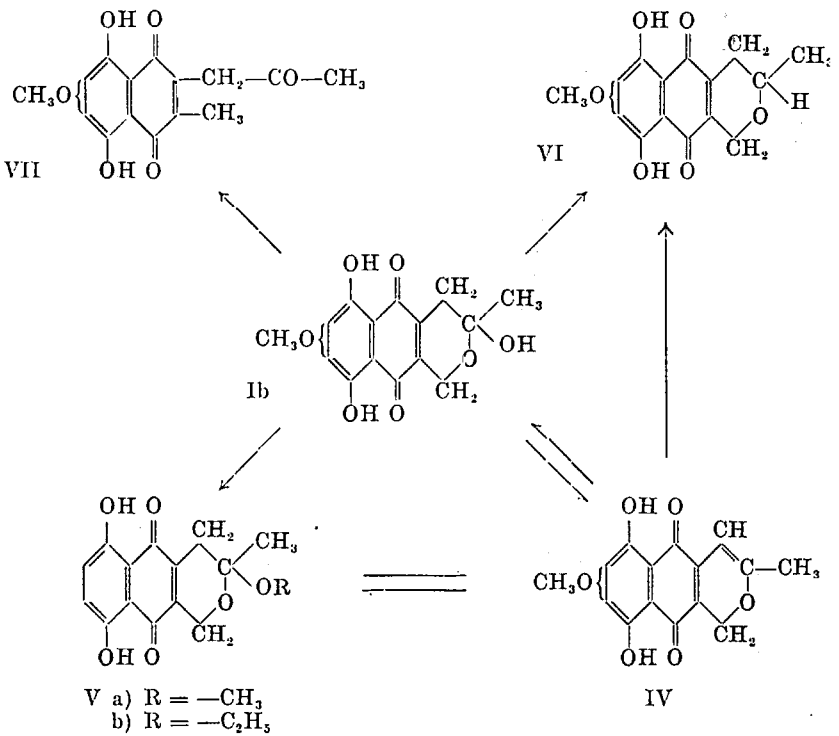
Sowohl das δ-Aceto-n-butanol[18]) als auch das N-Phenacyl-N-äthyl-äthanolamin[17]) lassen sich unter sehr milden Bedingungen veräthern. Der Methyläther der letztgenannten Substanz läßt sich leicht zum Äthyläther umäthern und umgekehrt. Außerdem spalten die Chlorhydrate der Äther beim Erhitzen sehr leicht Alkohol ab und gehen in die gleiche Anhydro-Verbindung über, die auch aus dem N-Phenacyl-N-äthyl-äthanolamin entsteht. Die Anhydro-Verbindung bildet beim Kochen mit alkoholischer Salzsäure den Äthyläther zurück.

[16]) A. Lipp, A. 289, 181 (1896).

[17]) Am. Soc. 71, 996 (1949); vgl. auch N. H. Cromwell und Kwan-Chung Tsou, ebenda 71, 993 (1949).

[18]) M. Bergmann und A. Miekeley, Ber. 55, 1390 (1922).

Ein vollkommen analoges Verhalten haben wir beim Fusarubin gefunden: es bildet sehr leicht Alkyläther; bereits mit n/2000 alkohol. Salzsäure erfolgt langsam Verätherung. Der Methyläther (Va) läßt sich mit äthanolischer Salzsäure in den Äthyläther (Vb) überführen. Beide Äther spalten beim Erwärmen in Eisessig Alkohol ab und gehen in Anhydro-fusarubin (IV) über. Dieses konnten wir durch Erwärmen mit methyl- bzw. äthylalkoholischer Salzsäure wieder in die entsprechenden Äther zurückverwandeln.



Reduktionsprodukte von Fusarubin und Anhydro-fusarubin

Bei der katalytischen Hydrierung von Anhydro-fusarubin in Eisessig werden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Durch Reoxydation an der Luft bildet sich die Verbindung $C_{15}H_{14}O_6$ vom Schmp. 187°, die wir Desoxy-fusarubin (VI) genannt haben, und die, wie bereits erwähnt, auch aus Fusarubin durch katalytische Hydrierung in Eisessig erhalten wurde. Die hiermit isomere Verbindung vom Schmp. 208° ist nach dem

früher Gesagten als 2-Acetonyl-3-methyl-6(oder 7)-methoxy-5,8-dioxy-naphthochinon-1,4 (VII) zu formulieren. Das von Arnstein und Cook[3]) in seiner Konstitution aufgeklärte Javanicin ist ebenfalls ein Acetonyl-methyl-methoxy-naphthazarin und hat den gleichen Schmelzpunkt. Die Identität unserer Verbindung vom Schmp. 208° mit Javanicin konnte durch Debye-Scherrer-Diagramme und Mischschmelzpunkt sowie durch Vergleich der Absorptionsbanden sichergestellt werden*). Über die Stellung der Substituenten im Javanicin machen Arnstein und Cook keine bestimmten Angaben. Die Überführung von Fusarubin in Javanicin zeigt, daß die Substituenten im Javanicin die in Formel VII angegebenen Stellungen einnehmen. Für das Solanion schlagen Weiss und Nord[4]) die Formulierung als 2-Methyl-3-methoxy-6 (oder 7)-acetonyl-5,8-dioxy-naphthochinon-1,4 vor. Da dieser Farbstoff ebenfalls bei 208° schmilzt, ist er möglicherweise mit Javanicin identisch und wäre dann auch wie VII zu formulieren.

Das Fusarubin zeigt die gleichen Absorptionsbanden wie das von Arnstein und Cook aus *F. javanicum* als Begleitfarbstoff des Javanicins isolierte Oxyjavanicin, für das die englischen Autoren auch die gleichen analytischen Daten angeben. Die beiden Substanzen sind sehr wahrscheinlich identisch**).

Die Reduktion von Fusarubin zu Javanicin beweist nicht unbedingt, daß das Fusarubin selbst als Oxyketo-Verbindung zu reagieren vermag, denn die Eliminierung der Hydroxylgruppe setzt erst ein, wenn das Fusarubin zu seinem Leuko-Derivat reduziert ist. Aus dem Verlauf der Kurve für die katalytische Hydrierung (S. 41) ist ersichtlich, daß das erste Mol Wasserstoff unter Entfärbung der Fusarubinlösung sehr rasch aufgenommen wird, während die Aufnahme des zweiten sehr viel langsamer erfolgt. Das gleiche gilt für die Reduktion von Fusarubin mit Glukoredukton bzw. Glukose und Alkali, die ebenfalls zu Javanicin führt. Die Lösung von Fusarubin in Natronlauge wird durch Glukoredukton bzw. Glukose in der Wärme sehr rasch entfärbt. Wird die Reoxydation sofort nach der Entfärbung vorgenommen, so erhält man Fusarubin zurück; erwärmt man hingegen die entfärbte Lösung unter Stickstoff weiter, so erhält man bei der Reoxydation Javanicin. Fusarubin-methyl- und -äthyläther ließen sich weder durch katalytische Hydrierung noch durch Erwärmen mit Glukose und Alkali in Javanicin überführen, was auch nicht erwartet

*) Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Prof. A. H. Cook unseren besten Dank für die freundliche Überlassung je einer Probe Javanicin und Oxyjavanicin aussprechen.

**) Ein exakter Beweis der Identität durch Debye-Scherrer-Diagramme konnte nicht geführt werden, da die Menge Oxyjavanicin, über die Herr Prof. Cook noch verfügte, hierzu zu gering war. Im Einverständnis mit Herrn Prof. Cook haben wir für den von uns in seiner Konstitution aufgeklärten Farbstoff den Namen Fusarubin beibehalten, unbeschadet seiner wahrscheinlichen Identität mit Oxyjavanicin.

werden kann, da bei ihnen und auch bei ihren Leukoderivaten die Cyclo-Form festgelegt ist.

Wir haben keine Anzeichen dafür gefunden, daß das Fusarubin selbst in der Oxyketoform mit zwei offenen Seitenketten reagieren kann. Beim Versuch, es mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin umzusetzen, erhielten wir, wenn Alkohol zur Lösung mitverwendet wurde, Fusarubin-äthyläther. In hydroxylfreien Lösungsmitteln wurde unter Einwirkung der zur Dinitrophenylhydrazon-Bildung nötigen conc. Schwefelsäure Anhydro-fusarubin gebildet. Wir haben deshalb nach Reagenzien und Reaktionsbedingungen gesucht, die nicht oder nur in untergeordnetem Maße zur Bildung von Fusarubin-äthyläther bzw. von Anhydro-fusarubin führen, und die trotzdem beim Javanicin eine vollständige Umsetzung ergeben. Girard-Reagens T in Acetonitril, das 10% Eisessig enthält, erfüllt die gestellten Bedingungen*). Es führt Javanicin vollständig in ein wasserlösliches Trimethylacetyl-hydrazid über, während Fusarubin größtenteils unangegriffen bleibt und nur z. T. unter der Wirkung des in der Mischung vorhandenen Eisessigs in Anhydro-fusarubin übergeht.

Die leichte Bildung der Alkyläther und des Anhydro-Derivates sowie das Ausbleiben einer Reaktion mit Girard-Reagens T beweisen, daß das Fusarubin sich wie ein cyclisches Halbketal entsprechend der Formel 1b verhält und als Derivat des noch unbekannten 6,7-Benzoisochromans**) aufzufassen ist. In der Natur scheinen Cyclo-halbketale außer bei den Zuckern (Ketosen) noch nicht aufgefunden worden zu sein.

Diese Formel weist ein asymmetrisches C-Atom auf. Bei Cyclohalbketalen, die — wie das Fusarubin — nur ein Asymmetriezentrum im Molekül besitzen, muß die Mutarotation zum Drehwert 0 führen. Tatsächlich zeigen Lösungen von kristallisiertem Fusarubin oder von Fusarubin-methyläther in verschiedenen Lösungsmitteln keine meßbare optische Aktivität.

Das Fusarubin hemmt das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis typ. gallinaceus auf flüssigem Dubos-Nährmedium in einer Konzentration von 2×10^{-4} und auf Hohnschem Eiernährboden (Substrat 4) in einer Konzentration von 10^{-3} noch vollständig***).

Fusarubinogen

Im Kulturfiltrat von *F. solani* (Mart.) App. et Wr. (im folgenden Fs genannt) befindet sich ein Teil des Fusarubins (etwa die Hälfte) in reduziertem Zustand an einen wasserlöslich machenden Rest gebunden.

*) Bei der Verwendung von Girard-Reagens T in der üblichen Alkohol-Eisessigmischung wurde Fusarubin-aethyläther gebildet.

**) Zur Bezifferung des Isochromans vgl. Beilstein Bd. 17, S. 53.

***) Für die Prüfung der tuberkulostatischen Wirkung danken wir Frau A. Birkofer bestens.

Diese Muttersubstanz des Fusarubins haben wir Fusarubinogen genannt.

Das durch Extraktion mit Äther von allen roten Farbstoffen befreite Kulturfiltrat ist noch gelb gefärbt. Wird sein P_H auf 8,5—9,5 gebracht, so färbt es sich beim Stehen an der Luft langsam blaustichig rot. Beim vorsichtigen Ansäuern auf P_H 5,5 nimmt die Lösung einen kräftig dunkelgelben Ton an. Sie enthält jetzt das Fusarubinogen in oxydiertem Zustand, jedoch noch kein Fusarubin, denn beim Ausschütteln mit Äther bleibt dieser farblos (Fusarubin selbst läßt sich aus einer wäßrigen Lösung von P_H 5,5 mit Äther vollständig ausschütteln). Bei kongosaurer Reaktion wird der wasserlöslich machende Rest abgespalten. Das in Freiheit gesetzte Fusarubin läßt sich nunmehr mit Äther ausschütteln und auf die schon geschilderte Weise in kristallisierter Form gewinnen.

Unter den weiteren von uns untersuchten Fusarien befand sich ein Stamm von *F. solani* (Mart.) App. et Wr. *var. Martii* (App. et Wr.) Wr. (im folgenden FsM genannt), der unter allen von uns geprüften Bedingungen kein Fusarubin bildete. Sein Kulturfiltrat enthielt jedoch Fusarubinogen, das sich auf die gleiche Weise oxydieren und spalten ließ wie das von Fs.

Das aus Fusarubinogen von Fs und FsM gewonnene Fusarubin zeigt überraschenderweise ein anderes Debye-Scherrer-Diagramm als das aus dem Ätherextrakt von Fs gewonnene, obwohl die Absorptionsspektren und die elementare Zusammensetzung der 3 Farbstoffe die gleichen sind, alle 3 sich in Javanicin überführen lassen und den gleichen Äthyläther (identische Debye-Scherrer-Diagramme) geben. Wird jedoch beim Umkristallisieren von aus Ätherextrakt gewonnenem Fusarubin mit Fusarubin aus Fusarubinogen angeimpft, so hat der auskristallisierte Farbstoff das Debye-Scherrer-Diagramm von Fusarubin aus Fusarubinogen. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß Fusarubin in 2 verschiedenen kristallographischen Modifikationen auftreten kann, wobei der aus dem Fusarubinogen gewonnene Farbstoff die stabile Modifikation ist. Für diese Annahme spricht der Befund, daß das Fusarubin aus Ätherextrakt in Benzol löslicher ist als das aus Fusarubinogen gewonnene.

Das Fusarubinogen läßt sich aus den Kulturfiltraten mit den üblichen organischen Lösungsmitteln, wie Äther, Benzin, Benzol, Chloroform, nicht ausschütteln. Dies gelingt nur mit Benzylalkohol, Phenol oder ähnlichen Lösungsmitteln. Wird die wäßrige Phase vor dem Ausschütteln mit Ammonsulfat versetzt, so genügen relativ kleine Mengen dieser Lösungsmittel, um das Fusarubinogen vollständig auszuschütteln. Aus so erhaltenen Konzentraten läßt es sich durch Zusatz von viel Äther wieder in Wasser treiben. Es ist uns auf diese Weise gelungen, das Fusarubinogen weitgehend anzureichern, jedoch waren

alle Versuche, es in kristallisierter Form zu gewinnen, bisher vergeblich.

Das Fusarubinogen ist bedeutend weniger autoxydabel als die Hydrochinone von Fusarubin und anderen Naphthazarin-Farbstoffen. Diese Eigenschaft sowie die gelbbraune Farbe und die blaugrüne Fluoreszenz seiner Lösungen erinnern an das Dihydro-naphthazarin, das nach K. Zahn und P. Ochwat[19]) als 1,4-Dioxo-5,8-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin zu formulieren ist.

Wie bei dieser Substanz wirkt Ferrichlorid bei Fusarubinogen in der Kälte nicht oxydierend. Auf Alkali- oder Piperidin-Zusatz hingegen färben sich Fusarubinogen-lösungen rotviolett. Das Fusarubinogen wird also allem Anschein nach hierbei durch Enolisation in die äußerst oxydable Hydrochinonform übergeführt. Ein analoges Verhalten haben Zahn und Ochwat für das Dioxo-dioxy-tetrahydro-naphthalin beschrieben, das durch Alkali oder durch starke organische Basen zum isomeren Tetraoxy-naphthalin umgelagert wird. Das Fusarubinogen leitet sich also vermutlich nicht vom Hydrochinon des Fusarubins ab, sondern von einer hiermit isomeren Verbindung, welche analog dem Dioxo-dioxy-tetrahydro-naphthalin zu formulieren ist. Dieses Dihydrofusarubin ist im Fusarubinogen an einen stark wasserlöslich machenden Rest gebunden. Eine Aussage über die Natur dieses Restes können wir noch nicht machen. Wir konnten lediglich feststellen, daß er nicht von Proteinnatur sein kann, da das Fusarubinogen durch Zephirol nicht verändert wird und bei der Dialyse vollständig in die Außenflüssigkeit übergeht.

Herrn Prof. Dr. Richard Kuhn sind wir für seine wertvollen Ratschläge und die Förderung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet. Wir danken Herrn H. Trischmann für die Ausführung der Mikrohydrierungen, Herrn E. Röhm für die Aufnahme der Debye-Scherrer-Diagramme und Fräulein A. Seeliger, Fräulein A. Theis und Fräulein D. Tschampel für ihre geschickte Mithilfe bei der Aufarbeitung des Pilzmaterials.

Beschreibung der Versuche

Pilzstämme. Die verwendeten Pilzstämme wurden vom „Centraalbureau voor Schimmelcultures" in Baarn identifiziert als *Fusarium solani* (Mart.) App. et Wr. und *Fusarium solani* (Mart.) App. et Wr. *var. Martii* (App. et Wr.) Wr.*). Wir haben sie in der vorliegenden Arbeit kurz als Fs und FsM bezeichnet.

Kulturbedingungen, Wachstum und Farbstoffbildung

Zur Gewinnung von Impfmaterial wurden Vorkulturen der Pilze auf Czapek-Schrägagar angelegt. Nach 8—14tägigem Wachstum bei Zimmertemperatur wurden die gebildeten Sporen zur Beimpfung der Nährlösungen verwendet.

[19]) A. 462, 72 (1928).

*) Dieser Stamm wurde uns freundlicherweise von Herrn Doz. Dr. M. Lüdicke zur Verfügung gestellt.

Zur Bereitung der Nährlösung für Fs wurden 10 g Weinsäure in 125 ccm destilliertem Wasser gelöst, die Lösung durch Zugabe von 2n-wäßriger Ammoniaklösung auf P_H 7,5 gebracht, mit dest. Wasser auf 500 ccm aufgefüllt und mit einer Lösung von 50 g Rohrzucker, 1,5 g $MgSO_4 + 7\ H_2O$ und 10 g KH_2PO_4 in 500 ccm dest. Wasser vereinigt. Die Nährlösung für FsM enthielt nur die halbe Menge Ammontartrat und hatte im übrigen die gleiche Zusammensetzung. Die fertigen Nährlösungen hatten einen P_H-Wert von 5,5.

Änderungen der angegebenen Konzentrationen führten zu einer Verminderung der Farbstoff-Ausbeute, ebenso Ersatz des Rohrzuckers durch Glukose bei Fs. Dieser Pilz zeigte auf Maltose, Inosit, Chinasäure gutes, auf Alkohol mäßiges Wachstum, jedoch keine Farbstoffbildung. Isopropylalkohol, Aceton, Glycerin, Milchzucker wurden von Fs nicht oder kaum verwertet. Das Ammontartrat ließ sich durch Asparagin oder Ammoniumlactat ersetzen, ohne daß die Farbstoffbildung beeinträchtigt wurde. Dagegen waren auf anorganischen Ammonsalzen Wachstum und Farbstoffbildung schlecht. Pepton, Natriumnitrat und Harnstoff als N-quellen ergaben gutes Wachstum, aber geringe bzw. gar keine Farbstoffbildung.

Änderungen in der Zusammensetzung der Nährlösung von FsM führten im allgemeinen zu einer Verminderung der Fusarubinogenbildung. Lediglich Ammonlactat und chinasaures Ammonium wirkten sich günstig aus.

Beide Pilze wurden bei 28° im Dunkeln gezüchtet. Tageslicht war ohne Einfluß auf das Wachstum sowie auf Farbstoff- und Fusarubinogen-Bildung.

Als Kulturgefäße für Fs dienten 50-ccm-Erlenmeyerkölbchen, die mit je 20 ccm Nährlösung beschickt und im strömenden Dampf sterilisiert wurden. Die Kölbchen wurden mit je 0,5 ccm Sporensuspension beimpft, die durch Aufschwemmung von 4 bis 5 Ösen Sporenmaterial aus Vorkulturröhrchen in 20 ccm sterilem dest. Wasser hergestellt wurde. Die Verwendung größerer Zuchtgefäße wirkte sich bei diesem Pilz ungünstig auf die Farbstoff-Bildung aus.

Etwa 3 Tage nach der Beimpfung zeigten sich weiße Mycelinseln mit violetten Flecken, die sich während der nächsten Tage zu mehr oder weniger geschlossenen Myceldecken vergrößerten. Der P_H-Wert der Kulturflüssigkeit fiel zunächst auf weniger als 3,5, er stieg später wieder an und betrug nach 12—14 Tagen 6—6,5. Die Pilzdecke zeigte dann eine grauviolette Farbe, während die Kulturlösung kräftig rot war. Zu diesem Zeitpunkt wurde aufgearbeitet.

Für FsM eigneten sich außer kleinen Erlenmeyerkolben auch 2-Liter-Fernbachkolben, die mit je 250 ccm Nährlösung beschickt wurden. Zur Beimpfung jedes Fernbachkolbens wurden die Sporen eines Vorkulturröhrchens mit 2 mal 5 ccm sterilem dest. Wasser abgeschwemmt. Nach einigen Tagen bildete sich eine Myceldecke, die an der Oberfläche allmählich schwach rosastichig-gelb wurde, während die Mycel-Unterseite eine gelbbraune Farbe bekam. Gleichzeitig wurde die Kulturflüssigkeit kräftig gelb. Der P_H-Wert sank auf etwa 4,5. Nach 10—12 Tagen wurde aufgearbeitet.

Aufarbeitung

Es wurden jeweils Ansätze von 2 l Nährlösung von Fs aufgearbeitet. Das Mycel wurde durch Filtration von der Kulturlösung getrennt*). Das Kulturfiltrat (1,5—1,7 l) wurde zunächst zweimal mit je 200 ccm Äther**) vorextrahiert, wobei außer geringen Mengen Farbstoff farblose Begleitsubstanzen entfernt wurden. Der Vorextrakt wurde verworfen. Dann wurde die wäßrige Schicht mit 6n-Schwefelsäure deutlich kongosauer gemacht und so oft mit Äther ausgeschüttelt, bis dieser farblos blieb (die wäßrige Schicht war dann immer noch gelbrot).

*) Aus dem Mycel ließen sich mit salzsaurem Alkohol-Äther geringe Mengen Farbstoff extrahieren, der jedoch stark verunreinigt war, so daß auf seine Isolierung verzichtet wurde. Das Mycel ist nach dieser Behandlung noch stark rotviolett gefärbt.

**) Es wurde hier und im folgenden stets peroxydfreier Äther verwendet.

A. Fusarubin aus dem Ätherextrakt

Die vereinigten Ätherlösungen (etwa 1,5 l) wurden mit Wasser gewaschen und mehrmals mit je 20 ccm frisch bereiteter, gesättigter Natriumbicarbonatlösung durchgeschüttelt. Ein Teil der Farbstoffe (schätzungsweise ein Drittel der Gesamtmenge) war bicarbonatlöslich und ging hierbei mit weinroter Farbe in die wäßrige Phase. (Aus dieser ließ sich nach Ansäuern der bicarbonatlösliche Farbstoffanteil wieder in Äther aufnehmen. Die ätherische Lösung zeigte folgende Absorptionsbanden: 541 527 (*504*). Chromatographie an Calciumcarbonat zeigte, daß ein Gemisch mehrerer Farbstoffe vorlag. Auf ihre weitere Bearbeitung wurde verzichtet, da sie trotz vieler Versuche nicht zur Kristallisation zu bringen waren.

Die vom bicarbonat-löslichen Anteil befreite ätherische Farbstofflösung wurde mehrmals mit je 50 ccm 1n-Soda-lösung ausgezogen, wobei fast aller Farbstoff mit rotvioletter Farbe in die wäßrige Schicht ging. (Die Ätherschicht war dann noch schwach violettstichig-rot gefärbt. Absorptionsbanden: 541,5 526 (*503*). Mit n/1-Natronlauge ließ sich auch dieser Farbstoff aus dem Äther ausschütteln. Seine Menge war jedoch für eine weitere Bearbeitung zu gering.) Der Sodaauszug wurde sofort angesäuert, wobei der Farbstoff zum Teil ausfiel. Er wurde wieder in Äther aufgenommen (Absorptionsbanden: *535* 521 (*499*) 484 (467)) und aus der Ätherlösung mit der eben nötigen Menge n/1-Natronlauge ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der blauvioletten alkalischen Lösung durch tropfenweise Zugabe von 6n-Schwefelsäure fällt das Fusarubin als hellrotes kristallines Pulver aus, das abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und i. V. getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug bei guten Ansätzen etwa 50 mg.

B. Fusarubin aus Fusarubinogen von Fs

Das ausgeätherte, noch gelbrote Kulturfiltrat wurde durch eine Säule von Floridin XS filtriert, wobei eine geringe Menge eines gelbroten, nicht ätherlöslichen Farbstoffes mit blauroter Farbe adsorbiert wurde. Die Floridinsäule wurde mit Wasser nachgewaschen, und das mit dem Waschwasser vereinigte gelbe Filtrat durch Zugabe von 4n-Sodalösung auf P_H 9 gebracht. Dabei trat sofort eine Farbänderung nach schwachhellrot auf; außerdem schieden sich Magnesium-ammonium-phosphat-kristalle ab. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei ihre rote Farbe zunehmend intensiver und violettstichiger wurde. Dann wurde mit 12 n-Schwefelsäure kongosauer gemacht, wobei die Farbe nach hellgelbrot umschlug. Nach 2- bis 3stündigem Stehen wurde die Lösung, die inzwischen kräftig rot geworden war, so oft mit Äther ausgeschüttelt, bis die wäßrige Schicht nur noch hellgelb war und keinen Farbstoff mehr abgab. Die vereinigten gelbroten Ätherauszüge (Adsorptionsbanden: *535* 521 (*499*) 484 (467)) wurden wie unter A angegeben weiter behandelt. Der Anteil an bicarbonat-löslichen Farbstoffen war hier sehr gering. Gute Ansätze lieferten auf diese Weise nochmals 50 mg Fusarubin.

C. Fusarubin aus Fusarubinogen von FsM

Aus dem Kulturfiltrat von FsM wurden Verunreinigungen und Spuren von ätherlöslichen Farbstoffen durch zweimaliges Ausschütteln mit Äther entfernt. Die ausgeätherte gelbbraune Lösung wurde über Floridin XS filtriert und weiterbehandelt wie unter B angegeben. Auch hier waren nur geringe Mengen von bicarbonatlöslichen Farbstoffen vorhanden. Aus einem 2-l-Ansatz betrug die Ausbeute an Fusarubin etwa 50 mg.

Reinigung des Fusarubins

Der Rohfarbstoff wurde in Anteilen von etwa 300 mg im Mikroextraktionsapparat mit 60 ccm Benzol erschöpfend ausgezogen. Aus der tiefdunkelroten Benzollösung schied sich das Fusarubin in büschelförmig angeordneten, schmalen roten Prismen ab. Nach mehrstündigem Stehen bei + 6° wurde abgesaugt und mit kaltem Benzol nachgewaschen.

Ausbeute an gereinigtem Farbstoff:

1. bei Rohfusarubin aus dem direkten Ätherextrakt von Fs 120—145 mg (= 40—48% des Rohfarbstoffs),
2. bei Rohfusarubin aus Fusarubinogen etwa 210 mg (= 70% des Rohfarbstoffs).

Um das Fusarubin analysenrein zu erhalten, wurde 1—2mal aus Benzol umkristallisiert. Hierbei zeigte es sich, daß zum Lösen von Fusarubin aus Fusarubinogen eine größere Menge siedendes Benzol nötig war (etwa 75 ccm für 100 mg Farbstoff) als für Fusarubin aus dem direkten Ätherextrakt des Kulturfiltrats von Fs (50—60 ccm für 100 mg).

Das Fusarubin läßt sich auch aus Alkohol, Äthylacetat, Dioxan-Wasser und aus reinem Chloroform umkristallisieren. Es ist fast unlöslich in Schwefelkohlenstoff, sehr schwer löslich in Benzin, Cyclohexan, kaltem Benzol, etwas leichter löslich in kaltem Chloroform, kaltem Alkohol, Äther, gut löslich in kaltem Eisessig, noch besser in Tetrahydrofuran, Aceton, Benzylalkohol, Dioxan, Pyridin.

Es löst sich mit violetter Farbe in verd. Natronlauge und mit rotstichig violetter in verd. Sodalösung. In Bicarbonatlösung ist es unlöslich.

Beim Erhitzen von Fusarubin im Röhrchen tritt oberhalb 200° langsame Verkohlung ein. Die Zersetzungstemperatur hängt stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit ab. Auf einem auf 218° erwärmten Maquenne-Block schmilzt das Fusarubin momentan unter Zersetzung und Violettfärbung.

$C_{15}H_{14}O_7$ (306,1)	Ber.	C 58,80	H 4,61
	Gef.*)	» 58,80, 59,14	» 4,78, 4,90
	Gef.**)	» 58,90, 59,02	» 4,74, 4,93
	Gef.***)	» 58,90, 58,97	» 4,62, 4,57

Ber. OCH_3 10,13 Gef. OCH_3 10,09, 10,05

(Zur Identifizierung der Methoxyl-gruppe wurde nach Furter (Helv. **21**, 872 (1938)) der 3,5-Dinitro-benzoesäure-ester des aus Fusarubin abgespaltenen Alkyls hergestellt. Er schmolz bei 108° und gab mit 3,5-Dinitro-benzoesäure-methylester keine Depression.)

Zerewitinoff-Roth (in Pyridin bei 20°):

Ber. für 3 akt. H 0,98 Gef. 0,97, 1,01, 0,99

C-Methyl nach Kuhn-Roth:

Ber. für 1 $C\text{-}CH_3$	4,90 = 1 Mol flüchtige Säure
Gef.	4,62 = 0,94 Mol flüchtige Säure

Oxydation mit Chromsäure: Das Destillat der Chromsäureoxydation von 51,6 mg Fusarubin wurde mit 0,1n-Natronlauge neutralisiert und eingedampft. Der Abdampfrückstand wurde in 0,6 ccm 50proc. Alkohol gelöst. Auf Zusatz von 0,4 ccm 10proc. wäßrig-alkoholischer Silbernitrat-lösung kristallisierten 20 mg Silbersalz aus (71% d. Th. berechnet für Silberacetat).

CH_3COOAg Ber. Ag 64,64 Gef. Ag 65,25

*) Fusarubin aus Ätherextrakt von Fs
**) „ „ Fusarubinogen von Fs
***) „ „ Fusarubinogen von FsM

Lage der Absorptionsbanden (in mμ) in:

Äther		**535**	521	(**499**)	484	(467)
Cyclohexan	550	**539**	523	(**501**)		470
Chloroform		(**543**)	527	(503)		472
Äthylacetat		**535**	520	(**498**)	483	(465)
Alkohol		(536)	(521)	(500)		(466)
2n-NaOH		(**588**)	(546)			

Kaliumsalz. 30 mg Fusarubin wurden in 35 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 3 ccm 0,1n-alkohol. Kalilauge versetzt. Der blauviolette Niederschlag wurde abzentrifugiert und mit absol. Alkohol und trockenem Äther gewaschen. Ausbeute 26 mg. Die äußerst hygroskopische Substanz wurde zur Analyse i. V. bei 56° getrocknet.

$C_{15}H_{13}O_7K$ (344,2) Ber. K 11,36 Gef. 11,06

Kupfersalz. 30 mg Fusarubin wurden in 60 ccm absol. Alkohol gelöst und mit einer alkoholischen Lösung von Acetylaceton-kupfer im Überschuß versetzt. Der rotbraune Niederschlag wurde abzentrifugiert und mit Alkohol und Äther gewaschen. Ausbeute 34 mg. Zur Analyse wurde bei 56° i. V. getrocknet.

$C_{15}H_{12}O_7Cu$ (387,7) Ber. C 48,96 H 3,29 Cu 17,29
Gef. » 49,52 » 4,30 » 16,47

Fusarubin-methyläther

65 mg Fusarubin wurden in 90 ccm absol. Methanol heiß gelöst. Zu der auf Zimmertemperatur abgekühlten Lösung wurden 11,5 ccm 18,7proc. absolutmethanolische Salzsäure gegeben. Nach kurzer Zeit begann die Abscheidung feiner roter Nadeln. Nach 18stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde abgesaugt und mit absol. Methanol gründlich nachgewaschen. Ausbeute 60 mg (88% d. Th.).

$C_{16}H_{16}O_7$ (320,1) Ber. C 59,98 H 5,04 OCH_3 19,38
Gef. » 60,05 » 5,30 » 18,70

Zerewitinoff-Roth (in Pyridin bei 20°):

Ber. f. 2 akt. H 0,63 Gef. 0,66

Die Substanz schmilzt im Röhrchen unter Dunkelfärbung und Zersetzung bei etwa 190° (hängt von der Erhitzungsgeschwindigkeit ab). Die Absorptionsbanden in den verschiedenen Lösungsmitteln stimmen mit denen des Fusarubins überein.

Fusarubin-äthyläther. 40 mg Fusarubin wurden in 40 ccm abs. Alkohol heiß gelöst. Nach dem Erkalten wurden 5.3 ccm 17,3proc. absolut-äthanolische Salzsäure zugegeben. Nach Stehen bei Zimmertemperatur über Nacht wurden die haarfeinen rotbraunen Nadeln abgesaugt und mit absol. Alkohol mehrmals gewaschen. Ausbeute 34 mg (78% d. Th.).

$C_{17}H_{18}O_7$ (334,1) Ber. C 61.05 H 5.43
Gef. » 60,93 » 5,25

Alkoxyl ber. als OCH_3 18,57 Gef. 17,01

Zerewitinoff-Roth (in Pyridin bei 20°):

Ber. f. 2 akt. H 0,58 Gef. 0,61

Beim Erhitzen im Röhrchen zersetzt sich die Substanz zwischen 185 und 195° je nach Erhitzungsgeschwindigkeit. Die Absorptionsbanden stimmen mit denen

des Fusarubins überein. Bei der katalytischen Hydrierung in Äthylacetat nimmt der Fusarubin-äthyläther 1 Mol Wasserstoff auf.

Umätherung. 20 mg Fusarubin-methyläther wurden in 18 ccm abs. Äthanol heiß gelöst und in der Wärme 2 ccm 17,3proc. alkoholische Salzsäure zugegeben. Die Lösung wurde violettstichig rot. Beim Abkühlen schieden sich haarfeine rotbraune Nadeln ab, die nach 6stündigem Stehen bei Zimmertemperatur abgesaugt und mehrmals mit abs. Äthanol gewaschen wurden. Ausbeute 17,7 mg. Die Debye-Scherrer-Aufnahme zeigte Identität mit Fusarubin-äthyläther (Gef. C 60,87 H 5,18).

Anhydro-fusarubin aus Fusarubin

a) *durch Einwirkung von Eisessig.* 100 mg Fusarubin wurden mit 3,5 ccm Eisessig zum Sieden erhitzt, wobei die anfänglich gelbrote Lösung tiefviolett wurde. Sie wurde 5 Minuten bei Siedetemperatur gehalten. Beim Abkühlen schieden sich violette Nadeln und Rhomben ab. Sie wurden abgesaugt und mit wenig Eisessig gewaschen. Ausbeute 75 mg (80% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Benzol oder Eisessig umkristallisiert.

$C_{15}H_{12}O_6$ (288,1) Ber. C 62,48 H 4,20
Gef. » 62,44, 62,32 » 4,39, 4,24

Zerewitinoff-Roth (in Pyridin bei 20°)

Ber. f. 2 akt. H 0,70 Gef. 0,68

C-Methyl nach Kuhn-Roth

Ber. f. 1 C-CH_3 5,21% = 1 Mol flüchtige Säure
Gef. 5,21% = 1 Mol flüchtige Säure

Das Anhydro-fusarubin zeigt in den üblichen Lösungsmitteln 2 breite verschwommene Absorptionsbanden. Am besten ausgeprägt sind sie in Cyclohexan: (*588*) (545). Die Substanz schmilzt auf einem auf 204° erwärmten Maquenne-Block momentan.

b) *durch Einwirkung von HCl-Gas.* 20 mg Fusarubin wurden in 20 ccm Chloroform gelöst. In die siedende Lösung wurde 10 Min. lang trockenes HCl-Gas eingeleitet, wobei nach etwa 1 Min. die Farbe von gelbrot nach violett umschlug. Die Chloroform-lösung hinterließ beim Verdunsten im Exsikkator dunkelviolette Nadeln und Rhomben neben sehr wenig hellroten Nadeln. Der Verdunstungs-Rückstand wurde aus 0,5 ccm Benzol umkristallisiert: dunkelviolette Rhomben. Ausbeute 9 mg (48% d. Th.) Gef. C 62,50 H 4,20.

c) *durch thermische Zersetzung.* Je 5 mg Fusarubin wurden im Mikrosublimationsapparat 30 Sek. lang ohne Vakuum auf 220° (Badtemperatur) erhitzt, wobei Zersetzung eintrat. Anschließend wurde im Hochvakuum (10^{-3} mm) bei der gleichen Temperatur sublimiert. Das violette Sublimat (10 mg aus 5mal 5 mg Fusarubin) erwies sich als identisch mit Anhydro-fusarubin.

(Debye-Scherrer-Diagramm. Gef. C 62,26 H 4,17.)

Anhydro-fusarubin aus Fusarubin-methyläther

15 mg Fusarubin-methyläther wurden in 0,5 ccm Eisessig 5 Min. lang zum Sieden erwärmt. Die tiefviolette Farbe trat ebenso rasch auf wie beim Fusarubin. Das Rohprodukt (13,6 mg) wurde aus 0,4 ccm Benzol umkristallisiert: dunkelviolette Rhomben (10 mg). Die Debye-Scherrer-Aufnahme zeigte Identität mit dem aus Fusarubin hergestellten Körper.

Rückverwandlung von Anhydro-fusarubin in Fusarubin

Zur heißen Lösung von 35 mg Anhydro-fusarubin in 70 ccm Eisessig wurden allmählich 280 ccm Wasser gegeben, wobei die Temperatur zwischen 60 und 70° gehalten wurde. Hierbei färbte sich die violette Lösung langsam rot (beim Erwärmen zum Sieden wird sie rotviolett, beim Abkühlen wieder rot). Die erkaltete Lösung wurde mehrmals mit Cyclohexan ausgeschüttelt, um geringe Mengen von unverändertem Anhydro-fusarubin zu entfernen. Die nunmehr rein-gelbrote Lösung wurde mit Benzol ausgeschüttelt; die Benzolauszüge zeigten die Absorptionsbanden des Fusarubins. Aus der mit Wasser essigsäurefrei gewaschenen Benzollösung wurde der Farbstoff mit n/1-Natronlauge ausgeschüttelt und nach Ansäuern der alkalischen Lösung in Äther aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser und Natriumbicarbonat-lösung wurde die ätherische Lösung mit der eben nötigen Menge n/1-Natronlauge ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung mit 6 n-Schwefelsäure fiel ein roter Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Ausbeute: 29 mg (78% d. Th.). Zur Analyse wurde aus 25 ccm Benzol umkristallisiert: hellrote Prismen (18 mg).

$C_{15}H_{14}O_7$ (306,1) Ber. C 58,80 H 4,61
Gef. » 58,61 » 4,71

Die Debye-Scherrer-Aufnahme zeigte Identität mit Fusarubin.

Überführung von Anhydro-fusarubin in Fusarubin-methyläther

Zur heißen Lösung von 20 mg Anhydro-fusarubin in 15 ccm abs. Methanol wurde 1 ccm 18,7proc. abs. methanolische Salzsäure gegeben. Innerhalb 1 Min. schlug die Farbe von tiefviolett nach rot um. Beim Abkühlen der Lösung schieden sich feine rote Nadeln ab, die abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen wurden. Ausbeute 20 mg (90% d. Th.). Die Debye-Scherrer-Aufnahme ergab Identität mit Fusarubin-methyläther.

Überführung von Anhydro-fusarubin in Fusarubin-äthyläther

34 mg Anhydro-fusarubin wurden mit 36 ccm abs. Alkohol und 4 ccm 17,3proc. alkoholischer Salzsäure unter Rückfluß zum Sieden erwärmt. Nach 1¾ Stdn. war alles gelöst. Aus der dunkelroten Lösung schieden sich beim Stehen über Nacht rotbraune Nadeln ab: 14 mg. Die Identität mit Fusarubin-äthyläther wurde durch Debye-Scherrer-Aufnahmen bewiesen.

Desoxy-fusarubin

1. *Aus Anhydro-fusarubin:* 110 mg Anhydro-fusarubin wurden in 55 ccm Eisessig in Gegenwart von 470 mg Palladium-Bariumsulfat (5% Pd) hydriert. Nachdem in 60 Min. etwas über 2 Mol Wasserstoff verbraucht waren, kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand. Die farblose Eisessig-lösung färbte sich bei Luftzutritt sofort gelbrot. Sie wurde vom Katalysator abfiltriert und mit 400 ccm Benzol versetzt. Der Eisessig wurde durch Ausschütteln mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung aus dem Benzol entfernt. Dann wurde die Benzollösung mit n/1-Natronlauge ausgezogen (wobei im Benzol eine geringe Menge eines gelben Farbstoffs zurückblieb). Die blauviolette alkalische Lösung wurde angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit der eben nötigen Menge n/1-Natronlauge ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung fielen feine rote Nadeln aus. Ausbeute 92 mg (83% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus 10 ccm Dioxan-Wasser (3 : 2) wurden 79 mg hellrote verfilzte

Nadeln vom Schmp. 186—187° erhalten. Zur Analyse wurde aus Eisessig und nochmals aus Dioxan-Wasser umkristallisiert und bei 100° i. V. getrocknet. Schmp. 186,5—187,5° unter Dunkelfärbung (k. Th.).

$C_{15}H_{14}O_6$ (290,1) Ber. C 62,05 H 4,86
Gef. » 62,30 » 4,95

Ber. CCH_3 5,18 = 1 Mol flüchtige Säure
Gef. 5,00 = 0,96 Mol flüchtige Säure

Zerewitinoff-Roth (in Pyridin bei 20°)
Ber. f. 2 akt. H 0,69 Gef. 0,69

2. *Aus Fusarubin:* 86 mg Fusarubin in 75 ccm Eisessig wurden in Gegenwart von 280 mg Palladium-Bariumsulfat hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war langsamer als beim Anhydro-fusarubin, in 3¾ Stdn. wurden etwas über 2 Mol aufgenommen. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter 1. angegeben (die Menge des in der Benzollösung verbleibenden gelben Farbstoffs war hier größer). Ausbeute 29 mg (36% d. Th.). Nach 3maligem Umkristallisieren aus Dioxan-Wasser lag der Schmp. bei 185—186° (k. Th.), Mischschmp. mit nach 1. hergestelltem Desoxyfusarubin ohne Depression. Außerdem zeigten Debye-Scherrer-Aufnahmen Identität beider Präparate.

Umwandlung von Fusarubin in Javanicin

1. Durch Behandlung mit Glukose und Natronlauge

1,6 g Glukose in 20 ccm Wasser wurden unter Durchleiten von Stickstoff im siedenden Wasserbad erwärmt, dann die Lösung von 80 mg Fusarubin in 40 ccm 2n-Natronlauge und 20 ccm Wasser zugegeben. Die Mischung wurde innerhalb einer Minute hellgelb. Unter weiterem Durchleiten von Stickstoff hielten wir noch 10 Min. im siedenden Wasserbad. Die abgekühlte Lösung nahm beim Schütteln mit Luft eine bräunlich-violette Farbe an. Nach dem Verdünnen mit 80 ccm Wasser wurde mit 2 n-Schwefelsäure kongosauer gemacht, wobei die Farbe nach rot umschlug und ein Teil des Reaktionsproduktes ausfiel. Es wurde mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung mit Natriumbicarbonat-lösung und Wasser gewaschen (wobei hauptsächlich braune Verunreinigungen entfernt wurden). Dann wurde die Ätherlösung mit wenig n/1-Natronlauge ausgezogen. Beim Ansäuern der blauvioletten alkalischen Lösung fiel ein hellroter kristallisierter Niederschlag aus. Ausbeute 58 mg (78% d. Th.). Zur Analyse wurde ein- bis zweimal aus Alkohol umkristallisiert: hellrote glänzende Stäbchen vom Schmp. 207,5—208° unter Dunkelfärbung (k. Th.).

$C_{15}H_{14}O_6$ (290,1) Ber. C 62,05 H 4,86 OCH_3 10,69
Gef. » 61,92 » 4,93 » 10,89

Ber. CCH_3 10,36 = 2 Mol flüchtige Säure
Gef. CCH_3 8,40 = 1,62 Mol flüchtige Säure

2. Durch Behandlung mit Redukton und Natronlauge

33 mg Fusarubin wurden in 16,5 ccm 2 n-Natronlauge gelöst und eine Lösung von 350 mg Glukoredukton in 16,5 ccm Wasser hinzugefügt. Die Lösung wurde, wie unter 1. beschrieben, unter Stickstoff erwärmt und aufgearbeitet. Ausbeute 13 mg (42% d. Th.). Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol lag der Schmp. bei 205—206°. Mischschmp. mit dem nach 1. hergestellten Präparat ohne Depression. Außerdem wurde die Identität durch Debye-Scherrer-Aufnahmen sichergestellt.

3. Durch katalytische Hydrierung

35 mg Fusarubin in 105 ccm Alkohol wurden in Gegenwart von 290 mg 5proc. Palladium-Bariumsulfat hydriert. Nach Aufnahme von etwas mehr als 2 Mol Wasserstoff wurde abgebrochen (nach 3½ Stdn.). Die Lösung färbte sich bei Luftzutritt sofort wieder rot. Sie wurde vom Katalysator abfiltriert und mit 350 ccm Benzol versetzt. Dann wurde mit Wasser alkoholfrei gewaschen, wobei ein Teil des Farbstoffs in die wäßrig-alkoholische Phase ging. Die verbleibende Benzollösung wurde wie beim Desoxy-fusarubin angegeben weiter verarbeitet (wobei die Benzollösung nach dem Ausschütteln mit Natronlauge farblos war). Ausbeute 40 mg (65% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol und aus Aceton lag der Schmp. bei 206—207° (k. Th.). Der Mischschmp. mit dem nach 1. hergestellten Javanicin gab keine Depression. Außerdem zeigten Debye-Scherrer-Aufnahmen Identität beider Präparate.

Auf die gleiche Weise ließ sich Fusarubin in Äthylacetatlösung zu Javanicin reduzieren.

Verhalten von Fusarubin und von Javanicin gegen Ketonreagenzien

1. *2,4-Dinitro-phenylhydrazin.* In Anlehnung an die von Arnstein und Cook[3]) für Javanicin angegebenen Versuchsbedingungen wurde Fusarubin (15 mg) in 3 ccm Äthylacetat und 5 ccm Alkohol gelöst und die heiße Lösung zu einer kalten Lösung von 30 mg 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazin in 0,06 ccm conc. Schwefelsäure und 0,6 ccm abs. Alkohol gegeben. Das Gemisch wurde etwa 5 Sek. zum Sieden erwärmt. Die Lösung färbte sich hierbei dunkel, beim Abkühlen in Eis schieden sich mikroskopisch kleine rotbraune Nadeln ab. Sie wurden abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 11 mg. Aus den Mutterlaugen schieden sich beim Stehen über Nacht nochmals 2,5 mg ab. Das erhaltene Produkt war N-frei.

$C_{17}H_{18}O_7$ (334,1)	Ber. C 61,05	H 5,43	Alkoxyl (ber. als OCH_3)		18,57
	Gef. » 61,22	» 5,66	» » » »		16,44

Die Debye-Scherrer-Aufnahme zeigte Identität mit Fusarubin-äthyläther.

Unter den gleichen Versuchsbedingungen erhielten wir aus 15 mg Javanicin 21 mg (86% d. Th.) rohes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon, das nach dem Umkristallisieren folgende Analysenwerte ergab:

$C_{21}H_{18}O_9N_4$ (470,2)	Ber. C 53,60	H 3,86	N 11,92
	Gef. » 53,80	» 4,50	» 11,70

Schmp. 249° Zers. (das von Arnstein und Cook erhaltene Dinitro-phenylhydrazon schmolz bei 255—256°).

Beim Versuch, Fusarubin in hydroxyl-freien Lösungsmitteln (Äthylacetat ohne Alkoholzusatz, Dioxan) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin umzusetzen, entstand Anhydro-fusarubin.

2. *Girard-Reagens T.* a) Zu 3 mg Javanicin in 9 ccm Acetonitril wurde 1 ccm einer Lösung von 5 g Girard-Reagens T in 10 ccm Eisessig gegeben. Die Mischung erwärmten wir 30 Min. lang unter Rückfluß auf 80°. Nach dem Erkalten wurde langsam in 10 ccm etwa 2 n-Sodalösung und 60 ccm Eiswasser gegossen. Die Lösung wurde rotstichig-gelb, sie hatte einen P_H-Wert von etwa 7. Eine Probe dieser Lösung gab beim Versetzen mit Natronlauge keine Farbänderung. Mit Äther ließ sich kein Farbstoff ausschütteln (aus einer Javanicin-lösung von P_H 7 läßt sich das Javanicin mit Äther vollständig ausschütteln). Die Lösung wurde mit verd. Schwefelsäure schwach kongosauer gemacht, dabei trat Farbumschlag nach hellrot ein. Jetzt ließ sich mit Äther Javanicin ausschütteln.

b) 3 mg Fusarubin wurden auf die gleiche Weise behandelt. Die Reaktionsflüssigkeit war nach 30 Min. braunviolett geworden. Sie wurde in 10 ccm etwa

2 n-Sodalösung und 60 ccm Eiswasser gegossen; die resultierende blauviolette Lösung hatte einen P_H-Wert von 7. Sie wurde zunächst mit Cyclohexan ausgeschüttelt, das sich rotviolett anfärbte. Dieser Auszug zeigte die Absorptionsbanden des Anhydro-fusarubins. Hiernach wurde mit Äther ausgeschüttelt; der gelbrote Ätherauszug hatte die Absorptionsbanden des Fusarubins. Die erschöpfend ausgeätherte wäßrige Schicht war nahezu farblos, es war also keine Reaktion mit Girard-Reagens T eingetreten.

Künstliche organische Hochpolymere, V[1]

Über lineare Poly-harnstoffe und -urethane

Von *Th. Lieser* und *Günther Nischk*

(Mitteilungen aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt)

(Eingelaufen am 14. Februar 1950)

Um zu rein linearen aliphatischen Hochpolymeren mit dem Harnstoffglied zu gelangen, kann man sich der Verkochung der Diazide höherer Paraffindicarbonsäuren mit Wasser bedienen[2]). Dagegen ist es nicht möglich, worauf Otto Bayer ausführlich hinwies[3]), zu solchen linearen Hochpolymeren durch Umsetzung aliphatischer Diisocyanate mit aliphatischen primären Diaminen zu gelangen. Deshalb nicht, weil die entstandene Harnstoffgruppe mit Isocyanat weiter zu reagieren vermag unter Bildung vernetzter, daher unlösbarer und unschmelzbarer Körper. Die verallgemeinernde Feststellung des genannten Autors, daß aus Diaminen und Diisocyanaten niemals lineare, sondern immer nur stark vernetzte Poly-harnstoffe entstehen, trifft jedoch bezüglich der Reaktionsweise der aromatischen Diamine mit aromatischen Diisocyanaten nicht zu. Über den besonderen Verlauf der Polyaddition von aromatischen Diisocyanaten an aromatische Diamine bzw. Diphenole berichtet die folgende Untersuchung.

In der Reihe der aromatischen Diisocyanate waren zu Beginn unserer Untersuchungen nur das m- und p-Phenylen-diisocyanat und das p,p'-Diphenyl-diisocyanat näher beschrieben. Die von uns durch Phosgenierung der Diamin-dichlorhydrate in Chlor- bzw. Brombenzol dargestellten Diisocyanate[4]), die zu der vorliegenden Untersuchung benützt wurden, sind mit Ausnahme des Benzophenon-diisocyanates nebst vielen anderen von W. Siefken[5]) in ganz analoger Weise dargestellt worden.

[1]) 4. Mitteil. A. 564, 64 (1949).
[2]) 3. Mitteil. A. 556, 127 (1944).
[3]) Ang. Chem. A. 59, 263 (1947).
[4]) G. Nischk: Dipl. Arbeit 1948.
[5]) A. 562, 75 (1949).

Um die einzelnen aromatischen Diisocyanate durch monomere Derivate zu charakterisieren, wurden Umsetzungen mit den in der folgenden Tabelle enthaltenen Komponenten vorgenommen.

Di-isocyanat	Reaktionskomponente	Schmp.
4,4′-Diphenyl-diisocyanat	Anilin	335°
,, ,,	Phenol	247°
,, ,,	α-Naphthylamin	285°
,, ,,	α-Naphthol	> 360°
3,3′-Dimethyl-4,4′-diphenyl-diisocyanat	Anilin	> 360°
,, ,, ,,	α-Naphthylamin	295°
,, ,, ,,	α-Naphthol	330°
3,3′-Dimethoxy-4,4′-diphenyl-diisocyanat	Phenol	208°
4,4′-Diphenylmethan-diisocyanat	Methanol	183°
4,4′-Benzophenon-diisocyanat	Äthanol	182°
,, ,,	Methanol	194°

Zu den Polymerisationsreaktionen wurden im wesentlichen p-Phenylen-diisocyanat, p,p′-diphenyl-diisocyanat und 3,3′-Dimethoxy-4,4′-diphenylen-diisocyanat verwendet.

Sämtliche Poly-harnstoffe und Poly-urethane sind in allen versuchten Lösungsmitteln, Alkoholen, Äthern, Chlor- und Brombenzol, Dioxan, Pyridin, Phenol, Kresol, Anilin, Nitrobenzol und vielen anderen unlöslich. Da sie außerdem keinen Schmelzpunkt besitzen, sondern sich bei höheren Temperaturen zersetzen, könnte man nach gebräuchlichen Überlegungen auf Vernetzung der Molekülketten untereinander schließen. Gleichwohl dürfte es sich bei diesen aromatischen Poly-Additionsprodukten der Diisocyanate um Linear-polymere handeln, und zwar aus folgenden Gründen. Einmal in Anbetracht des Verhaltens der Umsetzungsprodukte der aromatischen Diisocyanate mit aromatischen Monofunktionellen. So zeigt der monomer gebaute 4,4′-Diphenyl-sym-diphenyl-diharnstoff schon eine weniger als mäßige Löslichkeit in den üblichen organischen Solventien und einen Schmelzpunkt, der weit über 300° liegt. Zum zweiten wurde beobachtet, daß trotz mehrstündiger Kondensationsversuche von Diisocyanat mit Diphenylharnstoff keinerlei Umsetzung eintritt. Man muß also annehmen, daß die räumliche Ausdehnung der Benzolkerne weitere Isocyanatmoleküle hindert, mit den NH-Gruppen unter Wasserstoffverschiebung zu reagieren.

Der hier beschriebene Fall, daß auch unvernetzte Hochpolymere Unlöslichkeit und Unschmelzbarkeit aufweisen, ist ein Hinweis, daß auch konstitutive Einflüsse verantwortlich sein können für ein solches Verhalten, und daß man mit bisher geübten Schlußfolgerungen vorsichtig sein muß.

Beschreibung der Versuche

4,4'-Diphenyl-diisocyanat

25 g Benzidin werden in 300 ccm Brombenzol gelöst und nach dem Erwärmen des Ölbades auf 150° mit gasförmigem HCl, das in conc. Schwefelsäure getrocknet war, behandelt, bis alles Benzidin als Dichlorhydrat ausgefällt ist. Dann wird solange Phosgen eingeleitet, bis das Dichlorhydrat völlig in Lösung gegangen ist. Diese Operation nimmt mehrere Stunden in Anspruch. Anschließend wird solange CO_2 durch den Dreihalskolben geblasen, bis das gelöste Phosgen vertrieben ist. Während sämtlicher Vorgänge muß kräftig gerührt werden. Das Lösungsmittel wird i. V. abdestilliert, der Rückstand nach dem Erkalten in einen Säbelkolben überführt und das Diisocyanat im Hochvakuum abdestilliert. Die Destillation muß in möglichst kurzer Zeit beendet sein, da sonst eine zu starke Selbstpolymerisation einsetzt. Ausbeute 31 g entspr. 91% der Th. Nach nochmaliger Umkristallisation aus Brombenzol zeigt die Substanz einen Schmp. von 124°.

3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenylen-diisocyanat

25 g o-Tolidin werden in 300 ccm Brombenzol gelöst, und es wird weiter verfahren wie beim vorstehenden Diisocyanat. Jedoch unterbleibt die Destillation im Hochvakuum, und die Rohsubstanz wird zweimal aus Chlorbenzol umkristallisiert, wonach sie einen Schmp. von 70° aufweist. Ausbeute 28 g, 90,3% d. Th.

3,3'-Dimethoxy-4,4'-diphenylen-diisocyanat

25 g o-Dianisidin gelöst in 300 ccm Chlorbenzol werden wie vorhin weiterbehandelt. Auch hier wird zweimal aus Chlorbenzol umkristallisiert. Schmp. 138°, Ausbeute 27 g entspr. 90% d. Th. Der Schmelzpunkt wird von W. Siefken[5]) mit 121—122° angegeben.

p-Phenylen-diisocyanat

Darstellung aus p-Phenylendiamin wie oben. Die Reinigung erfolgt durch Destillation im Hochvakuum und nochmalige Umkristallisation aus Benzol. Schmp. 92° (nach Siefken 94—96°), Ausbeute 32 g entspr. 87% d. Th.

m-Phenylen-diisocyanat

Darstellung wie beim p-Isomeren. Durch Destillation im Hochvakuum und Umkristallisation aus Benzol wird das Diisocyanat als farblose Substanz erhalten, die bei 51° schmilzt. Ausbeute 31 g entspr. 83,8% d. Th.

4,4'-Azobenzol-diisocyanat

5 g 4,4'-Diamino-azobenzol werden, in 75 ccm Chlorbenzol gelöst, gemäß der gegebenen Vorschrift umgesetzt. Nach dem Abdestillieren des Chlorbenzols i. V. erstarrt das 4,4'-Azobenzol-diisocyanat im Kolben zu einer rotbraunen festen Substanz. Leider gelang es nicht, die Verbindung analysenrein zu erhalten, da sie sich in der Wärme leicht polymerisiert. Beim Umlösen aus wenig Chlorbenzol hellt sich die Farbe nach Hellrot auf.

4,4'-Diphenyl-methan-diisocyanat

5 g 4,4'-Diamino-diphenyl-methan werden in 100 ccm Brombenzol wie üblich mit HCl, Phosgen und CO_2 umgesetzt. Nach Umlösen aus Benzol Schmp. 145°, Ausbeute 83% d. Th.

p-Azobenzol-diisocyanat

5 g p-Amino-azobenzol-chlorhydrat werden in 100 ccm Brombenzol aufgeschlemmt. Durch Einleiten von Phosgen bei 100° tritt schnell Auflösung ein. Nach Abdestillieren des Brombenzols i. V. und Umkristallisieren aus Chloroform erhält man rote Kristalle vom Schmp. 100°. Ausbeute 93% d. Th.

Umsetzungen des 4,4'-Diphenyl-diisocyanates

4,4'-Diphenylen-di-phenylharnstoff

1 g Anilin wird in 25 ccm Brombenzol gelöst und dann mit überschüssigem Diisocyanat, gelöst in Brombenzol, versetzt. Es fällt sofort ein weißer Niederschlag, der nach einer Weile abgenutscht und mit Brombenzol, Äther, Alkohol und Äther gewaschen wird. Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Anilin 335°. Löslich auch in Nitrobenzol. Ausbeute theoretisch.

$C_{26}H_{22}O_2N_4$ (422) Ber. N 13,0 Gef. N 12,8

4,4'-Diphenylen-di-phenylurethan

1 g Phenol wird in heißem Brombenzol gelöst mit einer Lösung des Diisocyanates in Brombenzol versetzt. Beim anschließenden Kochen am Rückflußkühler fällt bald ein weißer Körper aus, der abgenutscht und mit Brombenzol, Äther und Alkohol gewaschen wird. Das Diurethan ist löslich und umkristallisierbar aus Eisessig. Schmp. 247°, Ausbeute theoretisch.

4,4'-Diphenylen-di-α-naphthylharnstoff

1 g α-Naphthylamin wird in 25 ccm Brombenzol gelöst und mit überschüssigem Diisocyanat versetzt. Die Ausfällung des Diharnstoffes erfolgt sofort. Das helle Pulver wird abgesaugt, mit Brombenzol, Äther und Alkohol gewaschen. Unlöslich in Anilin, wenig in Nitrobenzol und Phenol. Schmp. 285°. Ausbeute theor.

$C_{34}H_{26}O_2N_4$ (522) Ber. N 10,71 Gef. N 10,80

4,4'-Diphenylen-di-α-naphthylurethan

1 g α-Naphthol wird in 25 ccm Brombenzol gelöst und mit Isocyanat versetzt. Nach einigem Kochen tritt eine schwach gelbe Ausfällung ein. Löslich in Nitrobenzol, Phenol, besonders Anilin. Zersp. über 360°. Ausbeute theoretisch.

Poly-4,4'-diphenylen-di-p-phenylen-diharnstoff

1 g Phenylendiamin wird in 30 ccm Dioxan gelöst und mit einem Überschuß an Diisocyanat versetzt. Es tritt in wenigen Augenblicken ein weißer Niederschlag auf, der noch einige Zeit unter Rückfluß erwärmt, dann abgesaugt und mit Dioxan, Äther, Alkohol und Äther gewaschen wird. Es hinterbleibt ein weißer Rückstand, der in allen Lösungsmitteln unlöslich ist. Ausbeute theoretisch. Die Zersetzung beginnt bei 308°.

Poly-4,4'-diphenylen-di-p-diphenylen-diharnstoff

1 g Benzidin wird in 30 ccm Brombenzol gelöst und nach dem Erwärmen mit dem gelösten Diisocyanat versetzt. Es fällt sofort der weiße hochpolymere Harnstoff aus, der wie vorstehend aufgearbeitet wird. Unlöslich in allen gebräuchlichen Solventien. Zers. bei etwa 300°. Ausbeute theoretisch.

Poly-4,4'-diphenylen-di-(3,3'-dimethyl)-p-diphenylen-diharnstoff

1 g o-Tolidin in 30 ccm Dioxan gelöst und mit überschüssigem Diisocyanat versetzt, ergibt sogleich einen weißen Niederschlag des Harnstoffs, der noch einige Minuten erwärmt und wie oben aufgearbeitet wird. Zers. bei 291°.

Poly-4,4'-diphenylen-sym-di(3,3'-dimethoxy)-p-diphenylen-diharnstoff

1 g o-Dianisidin werden in 30 ccm Chlorbenzol gelöst, mit einem Überschuß an Diisocyanat versetzt, 10 Minuten erwärmt und der weiße unlösliche Niederschlag wie üblich aufgearbeitet. Zersp. 360°. Ausbeute theoretisch.

Poly-4,4'-diphenylen-di-1,5-naphthylen-diharnstoff

1 g 1,5-Naphthylendiamin, 50 ccm Dioxan, überschüssiges Diisocyanat. Nach kurzem Erwärmen erfolgt die Ausfällung des hochpolymeren Harnstoffs, der sich erst oberhalb 360° zersetzt. Ausbeute theoretisch.

Poly-4,4'-diphenylen-di-p-phenylen-diurethan

1 g Hydrochinon wird in 20 ccm Brombenzol gelöst, mit dem Diisocyanat versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Abscheidung, die allmählich erfolgt, wird wie üblich aufgearbeitet. Das Diurethan beginnt sich bei 256° zu verfärben. Ausbeute 75% d. Th.

Umsetzungen des 3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-diisocyanates

3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-di-phenylharnstoff

0,5 g Anilin werden in 25 ccm Chlorbenzol gelöst und mit überschüssigem Diisocyanat, gelöst in Chlorbenzol, versetzt. Der sofort auftretende weiße Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen mit Chlorbenzol, Äther, Alkohol, Äther. Wenig löslich in Anilin und Nitrobenzol, gut in Phenol. Schmp. oberhalb 360°. Ausbeute theoretisch.

$C_{28}H_{26}O_2N_4$ (450) Ber. N 12,4 Gef. N 12,50

3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-di-naphthylharnstoff

0,5 g α-Naphthylamin in 20 ccm Chlorbenzol gelöst, mit überschüssigem Diisocyanat behandelt. Sofort weiße amorphe Fällung. Schlecht löslich in Anilin, etwas mehr in Nitrobenzol, gut in Phenol. Ausbeute theoretisch. Zersp. 295°.

$C_{36}H_{30}O_2N_4$ (550) Ber. N 10,18 Gef. N 10,28

3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-di-naphthylurethan

1 g α-Naphthol wird in Brombenzol mit überschüssigem Diisocyanat gekocht. Nach dreistündigem Kochen versetzt man mit Äther und läßt 24 Stunden stehen. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und mehrfach mit Äther gewaschen. Gut löslich in Anilin, wenig in Nitrobenzol, mäßig in Phenol. Zers. 330°.

$C_{36}H_{28}O_4N_2$ (552) Ber. N 5,08 Gef. N 5,0

3,3'-dimethyl-4,4'-diphenyl-di-phenylurethan

1 g Phenol wird mit 20 ccm Brombenzol und überschüssigem Diisocyanat 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann versetzt man mit viel Äther und läßt 24 Stunden stehen. Der kristalline Niederschlag wird mit Äther gewaschen. Ausbeute quantitativ. Gut löslich in Anilin und Nitrobenzol.

$C_{28}H_{24}O_4N_2$ (452) Ber. N 6,19 Gef. N 6,20

Diacetyl-tolidin

0,5 g Eisessig werden in 15 ccm Chlorbenzol gelöst und mit einer überschüssigen Diisocyanat-Lösung vermischt. Nach 30stündigem Kochen wird der Niederschlag nach dem Erkalten abgesaugt und mit Chlorbenzol, Äther, Alkohol, Äther gewaschen. In Anilin und Nitrobenzol unlöslich. Aus Phenol Nadeln vom Schmp. 315°. Ausbeute 76% d. Th. (Bereits aus o-Tolidin und Eisessig dargestellt.)

Poly-3,3'-dimethyl-4,4'-diphenylen-di-p-phenylen-diharnstoff

0,5 g p-Phenylendiamin werden in 20 ccm Chlorbenzol gelöst und mit überschüssigem Diisocyanat in Chlorbenzol versetzt. Der sofort ausfallende Niederschlag wird noch kurze Zeit gekocht und wie üblich aufgearbeitet. Das schwach bläulich schimmernde Produkt, in allen gebräuchlichen Solventien unlöslich, beginnt sich bei 290° zu zersetzen. Ausbeute quantitativ.

Poly-3,3'-dimethyl-4,4'-diphenylen-p-diphenylen-diharnstoff

0,5 g Benzidin in 20 ccm Chlorbenzol analog vorhin. Weißes amorphes, unlösliches Produkt. Zers. > 360°.

Poly-3,3'-dimethyl-4,4'-diphenylen-di-3,3'-dimethyl-diphenylen-diharnstoff

Aus 0,5 g o-Tolidin in Chlorbenzol analog vorhin. Zers. >360°.

Poly-3,3'-dimethyl-4,4'-diphenylen-di-1,5-dinaphthylen-diharnstoff

Aus 0,5 g 1,5-Naphthylen-diamin in 20 ccm Chlorbenzol analog vorhin. Beginn der Zers. bei 300°.

Poly-3,3'-dimethyl-4,4'-diphenylen-p-bi-3,3'-dimethoxy-diphenylen-diharnstoff

Aus 1 g o-Dianisidin in 30 ccm Chlorbenzol durch halbstündiges Kochen mit dem Diisocyanat. Hellgraue Substanz, Ausbeute theoretisch. Zers. > 360°.

Poly-3,3'-dimethyl-4,4'-diphenylen-p-diphenylen-diurethan

Aus 1 g Hydrochinon in 25 ccm Brombenzol durch einstündiges Kochen mit überschüssigem Diisocyanat. Ausbeute theoretisch, unlöslich in allen üblichen Solventien, Zers. > 360°.

Umsetzungen des 3,3'-Dimethoxy-diphenyl-diisocyanates

3,3'-Dimethoxy-4,4'-diphenyl-di-phenylharnstoff

1 g Anilin wird in 20 ccm Chlorbenzol gelöst und heiß mit überschüssiger Diisocyanat-Lösung versetzt. Der ausfallende rein weiße Harnstoff wird mit

Chlorbenzol, Alkohol und Äther gewaschen. Kristallin, leicht löslich in Anilin, Nitrobenzol, Phenol. Ausbeute theoretisch.

$C_{28}H_{26}O_4N_4$ (482) Ber. N 11,6 Gef. N 11,7

3,3'-Dimethoxy-diphenyl-p-di-phenylurethan

1 g Phenol wird in 15 ccm Chlorbenzol mit überschüssigem Diisocyanat gemischt. Nach 30minütigem Kochen unter Rückfluß wird mit Äther versetzt. Allmählich fällt ein weißer Niederschlag aus, der nach eintägigem Stehen mit Chlorbenzol, Alkohol und Äther gewaschen wird. Kristalline Substanz, vom Schmp. 208°. Leicht löslich in Nitrobenzol, Anilin, Phenol. Ausbeute 84% d. Th.

$C_{28}H_{24}O_6N_2$ (484) Ber. N 5,8 Gef. N 5,8

Diacetyl-dianisidin

1 ccm Eisessig in 10 ccm Chlorbenzol mit überschüssigem Diisocyanat wird 10 Minuten gekocht, mit Äther gemischt und der dann ausfallende Niederschlag mit Chlorbenzol, Äther und Alkohol gewaschen. Ausbeute 73% d. Th. Schmp. bei 245°. (Bereits aus o-Dianisidin und Eisessig dargestellt.)

Umsetzungen des 4,4'-Diphenylmethan-diisocyanates

4,4'-Diphenylmethan-di-methylurethan

1 g Methanol in 5 ccm Benzol wurde mit geringem Überschuß an Diisocyanat 45 Minuten gekocht. Das wohlkristalline Diurethan wies, aus Anilin umkristallisiert, den Schmp. 183° auf.

$C_{17}H_{18}O_4N_2$ (314) Ber. N 8,92 Gef. N 8,94

Poly-4,4'-diphenylmethan-diphenylen-di-harnstoff

1 g Benzidin, gelöst in 15 ccm Benzol, wird mit einem geringen Überschuß des Diisocyanates in Benzol versetzt. Die sofort auftretende Fällung wird noch 15 Minuten gekocht. Weiße Substanz, Ausbeute quantitativ, Schmp. u. Zers. unterhalb 360°. Unlöslich in allen Lösungsmitteln.

Aus 1 g Tolidin in 25 ccm Benzol entstand die analoge Verbindung. Löslich in siedendem Anilin, Ausbeute quantitativ, Schmp. 340°.

Umsetzungen des 4,4'-Benzophenon-diisocyanates

4,4'-Benzophenon-di-äthyl- und -methylurethan

1 g Äthanol wurde in 5 ccm Benzol mit dem Diisocyanat 40 Minuten gekocht. Das kristallin abgeschiedene Urethan wurde aus Anilin umgelöst. Schmp. 182°.

$C_{19}H_{20}O_5N_2$ (356) Ber. N 7,9 Gef. N 7,7

Methylurethan. Aus Anilin Schmp. 194°.

$C_{17}H_{16}O_5N_2$ (328) Ber. N 8,6 Gef. N 8,3

Der Vereinigte Glanzstoff-Fabriken AG. schulden wir unseren Dank für Förderung dieser Arbeit.

Künstliche organische Hochpolymere, VI

Hochpolymere mit Farbstoffcharakter I

Von *Th. Lieser* und *Günther Nischk*

(Mitteilungen aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt)

(Eingelaufen am 14. Februar 1950)

Im Zuge der Synthese neuer Hochpolymerer lag der Gedanke nahe, auch farbige Hochpolymere bzw. solche mit Farbstoffcharakter oder Farbstoffnatur herzustellen. Dieser bisher merkwürdigerweise noch nicht verifizierte Gedanke kann grundsätzlich auf vielerlei Weise in die Tat umgesetzt werden. Im folgenden sind einige Wege beschrieben zur Herstellung linear gebauter farbiger hochmolekularer bzw. makromolekularer Farbstoffe.

I.

Als erstes Verfahren benützten wir die Umsetzung aromatischer Diamine und Diphenole mit Farbstoffnatur mit Diisocyanaten bzw. die Umsetzung von gefärbten Diisocyanaten mit Diaminen oder Diphenolen. Über die nach diesen Grundsätzen durchgeführten Polymerisationen gibt die Tabelle 1 Auskunft.

Die Farbe des Heteropolymerisats ist, wenn nur eine farbgebende Komponente vorliegt, weniger intensiv, wie die der ursprünglichen farbigen Komponente. Diese Farbstoffaufhellung ist auch zu erwarten, denn durch die Reaktion ist ja eine Art „Verdünnung" der Farbstoffkomponenten durch den farblosen Reaktionspartner eingetreten.

Sämtliche farbigen Hochpolymeren aromatischen und heterocyklischen Charakters sind, obwohl gemäß den Ausführungen der vorhergehenden Abhandlung linear gebaut, unlöslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln wie Nitrobenzol, Kresol, Phenol, Anilin, Dioxan, Pyridin usw. Alle Polyfarbstoffe besitzen auch keinen definierten Schmelzpunkt, sondern sie erfahren bei höheren Temperaturen Zersetzung.

Infolge ihrer Unlöslichkeit können die Poly-Farbstoffe nicht unmittelbar zur Anfärbung tierischer und pflanzlicher Fasern verwendet werden. Der Erreichung dieses Zieles kann folgender Weg dienen. Die Fasern werden in eine sehr verdünnte Lösung von Diisocyanat in Dioxan und anschließend in eine entsprechend verdünnte Farbstoff-Dioxan-Lösung eingelegt. Darauf wird eine Weile unter Rückfluß gekocht.

Man erhält so eine mehr oder weniger stark angefärbte Faser, deren Färbung hohe Echtheitsgrade aufweist, aber etwas heller und stumpfer als die der Ausgangsfarbstoffe ist.

Tabelle 1

Diisocyanat	Farbstoff	Farbe d. Polymer.	Zers. P.
4,4'-Diphenyl-diisocyanat	Chinizarin	hellrot	305°
	Alizarin	gelbgrün	304°
	Chrysoidin	rotbraun	273°
	Methylchrysoidin	gelbbraun	332°
	Diaminoazobenzol	gelbbraun	über 360°
	p-Aminoazobenzol	gelb	
	Acridinbase	gelbrot	276°
3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-diisocyanat	Chinizarin	rotbraun	310°
	Chrysoidin	braun	330°
	Acridingelb	gelbrot	280°
	Alizarin	gelblich	376°
	Methylchrysoidin	dunkelrot	272°
	Diaminoazobenzol	rotbraun	342°
	p-Aminoazobenzol	gelbrot	
3,3'-Dimethoxy-4,4'-diphenyl-diisocyanat	p-Aminoazobenzol	hellgelb	über 360°
	Alizarin	schmutz. gelb	318°
	Chinizarin	keine Reaktion	
	Chrysoidin	gelb	273°
	Methylchrysoidin	gelbbraun	345°
	Diaminoazobenzol	gelbbraun	338°
	Acridingelb	gelbrot	246°
4,4'-Azobenzol-diisocyanat	Benzidin	gelbgrün	338°
	o-Tolidin	gelbgrün	327°
	o-Dianisidin	leuchtend gelb	317°
	1,5-Napht. diamin	gelbgrün	265°
	Diaminoazobenzol	graubraun	über 360°
	p-Aminoazobenzol	gelbbraun	327°
	Chrysoidin	rotbraun	326°
	Methylchrysoidin	rotbraun	267°
	Acridingelb	dunkelgelb	über 360°

In Deutung dieses Anfärbeverfahrens bevorzugen wir folgende Überlegung. Die Isocyanat-moleküle dringen in die intermicellaren Zwischenräume der Cellulose ein und reagieren dort mit den Farbkomponenten zu hochmolekularen Körpern. Diese sind infolge ihrer Unlöslichkeit und enormen Kettenlänge aus den Intermicellarräumen nicht mehr auswaschbar, im Gegensatz zu den leicht auswaschbaren kleinen Farbstoffmolekülen. Nur ein kleiner Teil des hochpolymeren Farbstoffs, der sich oberflächlich auf der Faser niederschlägt, kann eluiert werden. Mit dieser Überlegung überein stimmt der Befund, daß bei Verwendung von monofunktionellen Aminoverbindungen, wie p-Aminoazobenzol, ein nur wenig echter Farbeffekt erreicht wird, offenbar infolge zu geringer Verlängerung des Farbstoffmoleküls.

Der von anderer Seite[1]) vertretenen Annahme, daß Diisocyanate

[1]) P. Eckert und E. Herr, Kunsts. u. Zellw. 1947, 204.

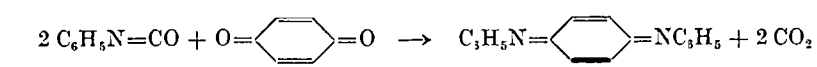
auch mit den Hydroxylen der Cellulose hauptvalenzmäßig reagieren, vermögen wir nicht beizupflichten[2]). Lediglich bei gewissen Cellulosederivaten, bei denen offenbar ein Teil der von den OH-Gruppen ausgehenden Molkohäsionskräfte infolge der Substitution eines Teiles der Hydroxyle nicht in Anspruch genommen ist, vermag chemische Reaktion einzutreten. Dementsprechend läßt sich auch Azetatseide („Zweieinhalb-Azetat") nach dem oben beschriebenen Verfahren echt anfärben, ein nicht uninteressanter Weg, um Azetatseide mit sonst nicht haftbaren Farbstoffen waschecht anzufärben.

Für den Farbeffekt ist naturgemäß die Reaktionsgeschwindigkeit des jeweiligen Diisocyanates von Wichtigkeit. Je langsamer das Diisocyanat reagiert, desto mehr wird es während des Kochens aus den intermicellaren Spalten ausgewaschen und gelangt in die Flotte. So kommt es, daß bei langsam reagierenden Diisocyanaten, wie 3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-diisocyanat, der Farbeffekt mäßig ist. Aus eben diesem Grunde empfiehlt es sich auch nicht, Farbstoffkomponenten zu wählen, die allzu langsam mit Diisocyanaten reagieren. Das ist z. B. allgemein bei Phenolen der Fall, etwa Alizarin, Chinizarin.

Ganz allgemein haben unsere Untersuchungen ergeben, daß die aromatischen Diisocyanate die größte Reaktionsbereitschaft gegenüber Aminen besitzen. Aber auch hier zeigen sich bereits starke Unterschiede. Aminogruppen, die sich an gewöhnlichen aromatischen Resten befinden, reagieren augenblicklich in der Kälte. Aminogruppen, die an Farbstoffmolekeln geknüpft sind, reagieren erst beim Erwärmen unter Rückfluß. Bei den phenolischen Hydroxylgruppen ist ein Umsatz nur dann zu erzwingen, wenn längere Zeit unter Rückfluß gekocht wird. Außerdem bestehen zwischen den einzelnen Diisocyanaten recht erhebliche Unterschiede. Die unsubstituierten Diisocyanate, wie p-Phenylendiisocyanat und 4,4'-Diphenyl-diisocyanat, reagieren weitaus schneller wie Diisocyanate, die in o-Stellung zur Isocyanatgruppe ein Methyl enthalten. Diisocyanate mit Methoxylgruppen in o-Stellung nehmen eine Mittelstellung in bezug auf die Reaktionsgeschwindigkeit ein. Diese Beobachtungen decken sich mit Feststellungen von Brown und Dyson[3]) bei den aromatischen Senfölen.

II.

Wie bereits H. Staudinger[4]) beobachtete, reagieren Phenylisocyanat und p-Benzochinon unter Bildung von p-Benzochinondianil:



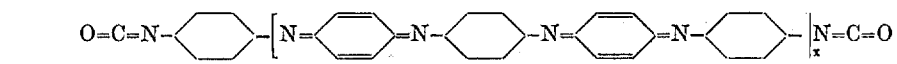
[2]) Vgl. auch Th. Lieser und K. Macura, A. 548, 226 (1941); Otto Bayer, Ang. Chem. 59, 270 (1947).

[3]) Schlenk: Lehrbuch d. organ. Chemie II S. 143.

[4]) B. 50, 1044.

Unsere Versuche, diese Reaktion auf das α-Naphthochinon und Anthrachinon zu übertragen, verliefen negativ. Beim Anthrachinon konnte trotz Erhitzens auf 220° im Bombenrohr überhaupt keine Umsetzung festgestellt werden.

Die Übertragung dieser Reaktion auf aromatische Diisocyanate zeigte, daß bei Temperaturen von 200 bis 220° im Bombenrohr beim Benzochinon und α-Naphthochinon Umsetzung im gewünschten Sinne eingetreten war. Beim Öffnen der Rohre entwich unter starkem Druckausgleich eine größere Menge CO_2. An den Wandungen der Rohre befanden sich dunkle Abscheidungen, die mechanisch gelöst werden mußten. Nach dem Auskochen mit Nitrobenzol und Waschen mit Äther hinterblieben tiefschwarze Substanzen, die hochpolymeren Anile, wie:



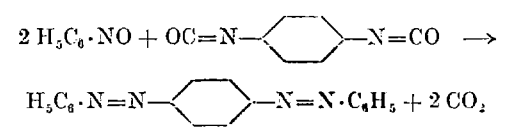
Sie sind in ihrem Aufbau dem Anilinschwarz analog, dürften aber höher polymer sein als das gewöhnliche Anilinschwarz. Dafür spricht die Tatsache, daß sich diese Produkte nicht durch Kochen mit 20proc. Salzsäure zu den entsprechenden Aminen und Chinonen hydrolysieren lassen.

Auf die beschriebene Weise haben wir das p-Phenylen-diisocyanat, 4,4′-Diphenyl-diisocyanat und 3,3′-Dimethyl-4,4′-diphenyl-diisocyanat umgesetzt.

Die so erhaltenen Polyanile stellen keine einheitlichen Individuen und wohl nicht einmal reine Polymerhomologe dar. Es ist verständlich, daß unter derart robusten Darstellungsbedingungen keine reinen Produkte resultieren können. Die Stickstoffwerte der meisten Analysen lagen bis 0,8% zu niedrig. Infolge der vollkommenen Unlöslichkeit der Polyanile konnte eine Umfällung und damit Reinigung nicht vorgenommen werden.

III.

Gleichfalls bereits von Staudinger[4]) beschrieben ist die Umsetzung von Phenylisocyanat mit Nitrosobenzol zu Azobenzol. Durch Übertragung dieser Reaktion auf p-Phenylendiisocyanat und 4,4′-Diphenyldiisocyanat gelang es uns, die entsprechenden Azokörper herzustellen:



Diese Umsetzungen verliefen schon bei 18stündigem Erhitzen auf 140° in Benzol im Bombenrohr, also schon unter wesentlich milderen

Bedingungen. Die Ausbeuten an den schon früher auf anderem Wege dargestellten Bis-Azoverbindungen, waren gut.

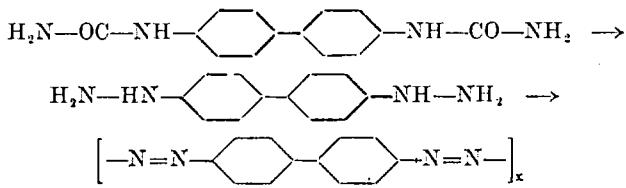
Bei Verwendung von p-Dinitrosoverbindungen wäre ein Weg gegeben, zu hochpolymeren Azokörpern zu gelangen. Da bis heute jedoch solche echten Dinitrosoderivate in der periodischen Literatur nicht beschrieben sind, konnte die Synthese dieser interessanten Poly-Farbstoffe noch nicht durchgeführt werden. Mittlerweile ist uns jedoch die Synthese einer echten Dinitroso-Verbindung gelungen, worüber anderenorts berichtet werden wird.

Da uns das Verhalten hochpolymerer Azofarbstoffe interessierte, versuchten wir die Synthese dieser Verbindungsklasse auch noch auf anderem Wege.

Durch Einwirkung von alkalischer Hypochloritlösung auf Phenylhydrazin erhält man bekanntlich unter geeigneten Bedingungen in guter Ausbeute Azobenzol:

$$2\,H_5C_6NH\cdot NH_2 + 3\,NaOCl \longrightarrow H_5C_6\cdot N{=}N\cdot C_6H_5 + N_2 + 3\,H_2O + 3\,NaCl$$

Wir versuchten nun, durch Hofmannschen Abbau von p,p'-Diphenyl-diharnstoff und 3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-diharnstoff[5]) über die Stufe der Dihydrazine zu den hochpolymeren Azofarbstoffen zu gelangen:



In der Tat entstehen auf diesem Wege stark braun gefärbte Verbindungen, die jedoch bromhaltig sind. Es muß also bei unseren Reaktionsbedingungen gleichzeitig eine Substitution der Benzolkerne eingetreten sein. Das Abbauprodukt des 3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyldiharnstoffes ist nur in Äthylenchlorhydrin gut löslich und kann daraus mit Äther gefällt werden.

Über die Molekulargröße und Konstitution in bezug auf die Stellung der Bromatome in den Benzolkernen läßt sich augenblicklich nichts Näheres aussagen. Wahrscheinlich liegt ein Gemisch von Poly-brom-azo-Farbstoffen verschiedener Molekulargröße und Halogensubstitution vor. Infolge der Unlöslichkeit dieser Produkte gelang es nur nach vielstündigem Kochen mit Natriumhyposulfit zu hellgrau gefärbten Reduktionsprodukten zu kommen, die ebenfalls in den üblichen Solventien völlig unlöslich waren. Die Reduktion führte hierbei nur zu den in den Benzolkernen bromierten hochpolymeren Hydrazoderivaten. Eine Aufspaltung unterblieb also.

[5]) Die Synthese dieser Verbindungen gelang glatt durch Eintropfen von conc. Ammoniak in die entsprechenden Diisocyanat-Dioxan-Lösungen.

Beschreibung der Versuche

Poly-Farbstoffe aus p-Phenylen-diisocyanat

Mit *Chinizarin.* 1 g Chinizarin wird in 25 ccm Dioxan gelöst und mit dem Diisocyanat versetzt. Nach 3stündigem Kochen unter Rückfluß und 4tägigem Stehen wird die hellrote Substanz abgesaugt und mit Dioxan, Äther, Alkohol und Äther rein gewaschen. Das Diurethan beginnt sich bei 305° zu zersetzen. Ausbeute 56% d. Th.

Mit *Alizarin.* 0,5 g Alizarin, gelöst in 25 ccm Brombenzol, wurden mit dem Diisocyanat 4 Stdn. gekocht und 2 Tage stehengelassen. Ausbeute 89% d. Th. Zers. bei etwa 304°.

Mit *Chrysoidin.* 1 g Chrysoidin in 30 ccm Brombenzol mit dem Diisocyanat 3 Stdn. gekocht. Ausbeute theor. Zers. bei 273°.

Mit *Methylchrysoidin.* 1 g Methylchrysoidin in 30 ccm Brombenzol mit Diisocyanat 1 Stde. gekocht. Ausbeute theor. Zers. bei 332°.

Poly-4,4'-diphenyl-diureido-azobenzol

1 g p-Aminoazobenzol, in 20 ccm Chlorbenzol gelöst, mit Diisocyanat 1 Stde. gekocht. Ausbeute 58% d. Th. Wenig löslich in Phenol, besser in Nitrobenzol und Anilin.

$C_{38}H_{30}O_2N_8$ (630) Ber. N 17,8 Gef. N 17,9

Mit *Diamino-azobenzol.* 0,5 g p,p'-Diamino-azobenzol, in 15 ccm Chlorbenzol gelöst, 30 Min. mit Diisocyanat gekocht. Darauf mit Äther gefällt. Ausbeute 76% d. Th. Zers. 360°.

Mit *Acridingelb.* 0,5 g Acridingelb-Base, in 25 ccm Brombenzol gelöst, ½ Stde. mit dem Diisocyanat gekocht. Ausbeute fast quantitativ. Zers. bei 276°.

Poly-Farbstoffe aus 3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-diisocyanat

Mit *Chinizarin.* 0,5 g Chinizarin wurden in 20 ccm Brombenzol gelöst und mit überschüssigem Diisocyanat 3 Stdn. gekocht. Eine Ausfällung trat erst nach weiterem 3tägigen Stehen ein. Ausbeute 73% d. Th. Zers. bei 310°.

Mit *Alizarin.* 0,5 g Alizarin in 30 ccm Brombenzol gelöst und 3 Stdn. mit Diisocyanat gekocht. Ausbeute 87% d. Th. Zers. 376°.

Mit *Chrysoidin.* 0,5 g Chrysoidinbase, in 20 ccm Nitrobenzol gelöst, mit überschüssigem Diisocyanat 30 Min. gekocht. Ausbeute quantitativ. Zers. bei 330°.

Mit *Methylchrysoidin.* 1 g Methylchrysoidin in 20 ccm Brombenzol gelöst und mit überschüssigem Diisocyanat gekocht. Ausbeute theoretisch. Zers. bei etwa 272°.

Mit *Acridingelb.* 0,5 g Acridingelb-Base in 25 ccm Brombenzol mit Diisocyanat 30 Min. gekocht. Ausbeute theoretisch. Zers. bei 280°.

Mit *Amino-azobenzol.* 1 g p-Amino-azobenzol in 20 ccm Chlorbenzol gelöst und mit überschüssigem Diisocyanat 1 Stde. gekocht. Ausbeute 54% d. Th.

Mit *Diamino-azobenzol.* 0,5 g p,p'-Diamino-azobenzol werden in 15 ccm Chlorbenzol gelöst, mit überschüssigem Diisocyanat 30 Min. gekocht und mit viel Äther versetzt. Ausbeute 43% d. Th. Zers. bei 342°.

$C_{40}H_{34}O_2N_8$ (658) Ber. N 17,2, Gef. N 17,1

Poly-Farbstoffe aus 3,3'-Dimethoxy-4,4'-diphenyl-diisocyanat

Mit *Alizarin.* 0,5 g Alizarin, gelöst in 25 ccm Brombenzol, werden mit überschüssigem Diisocyanat 3 Stdn. gekocht und dann mit Äther gefällt. Unlöslich in den üblichen Solventien. Zers. bei 318°.

Mit *Chrysoidin.* 1 g Chrysoidin in 25 ccm Chlorbenzol gelöst und mit überschüssigem Diisocyanat 30 Min. gekocht. Ausbeute quantitativ. Zers. bei 273°.

Mit *Methylchrysoidin.* 1 g Methylchrysoidin, in 25 ccm Chlorbenzol gelöst, wird mit überschüssigem Diisocyanat 30 Min. gekocht und dann mit Äther gefällt. Ausbeute quantitativ. Zers. bei 345°.

Mit *Diamino-azobenzol.* 0,5 g p,p'-Diamino-azobenzol analog vorhin. Ausbeute theoretisch. Zers. bei 338°.

Mit *Acridingelb.* 0,5 g Acridingelb-Base gelöst in 40 ccm Chlorbenzol und mit überschüssigem Diisocyanat ½ Stde. gekocht. Ausbeute 47% d. Th. Zers. bei 246°.

Poly-Farbstoffe aus 4,4'-Azobenzol-diisocyanat

Mit *α-Naphthylamin.* 0,5 g α-Naphthylamin werden in 10 ccm Chlorbenzol gelöst und mit einem Überschuß von Diisocyanat gekocht. Die bald entstehende Abscheidung des Harnstoffs wird mit Chlorbenzol, Alkohol und Äther gewaschen. Unlöslich in den üblichen Solventien. Ausbeute 84% d. Th. Zers. bei 309°.

$C_{34}H_{26}O_2N_6$ (550) Ber. N 15,27 Gef. N 15,30

Mit *Benzidin.* 0,5 g Benzidin in 15 ccm Chlorbenzol mit Diisocyanat 20 Min. gekocht. Ausbeute theor. Zers. ab 338°.

Poly-4,4'-azobenzol-sym.-bi-4,4'-(3,3'-dimethyl)-diphenylen-diharnstoff

Mit *Tolidin.* 0,5 g Tolidin wie vorhin. Ausbeute quantitativ. Zers. ab 327°.

Mit *Dianisidin.* 0,5 g o-Dianisidin analog vorhin. Ausbeute 89% d. Th. Zers. bei 317°.

Mit *1,5-Naphthylen-diamin.* 0,5 g Naphthylen-diamin analog vorhin. Ausbeute quantitativ. Zers. bei 265°.

Mit *Diamino-azobenzol.* 0,5 g p,p'-Diamino-azobenzol in 10 ccm Chlorbenzol mit Diisocyanat 10 Min. gekocht. Die Fällung wird durch Zusatz von Äther noch vermehrt. Ausbeute quantitativ. Zers. >360°.

Mit *Amino-azobenzol.* 0,5 g p-Amino-azobenzol analog vorhin. Ausbeute 56% d. Th. Zers. bei 327°.

$C_{32}H_{30}O_2N_{10}$ (586) Ber. N 23,9 Gef. N 23,1

Poly-4,4'-azobenzol-sym.-di-2,4-azobenzol-diharnstoff

Mit *Chrysoidin.* 0,5 g Chrysoidin analog vorhin. Ausbeute 89% d. Th. Zers. bei 326°.

Mit *Methylchrysoidin.* 0,5 g Methylchrysoidin analog vorhin. Ausbeute 95% d. Th. Zers. bei 276°.

Mit *Acridingelb.* 0,5 g Acridingelb-Base, gelöst in 10 ccm Nitrobenzol, mit überschüssigem Diisocyanat 30 Min. gekocht. Ausbeute 53% d. Th. Zers. >360°.

Reaktionen der Diisocyanate mit Nitrosobenzol und Chinonen

1,4-Phenylen-bis-azobenzol

1,2 g Nitrosobenzol und 0,86 g p-Phenylen-diisocyanat werden in 5 ccm Benzol 18 Stdn. bei 140° im Rohr erhitzt. Das Benzol scheint danach tiefrot gefärbt. Beim Öffnen des Rohres entweicht CO_2. Beim Abdampfen der benzolischen Lösung auf dem Wasserbad erscheint das 1,4-Benzol-azobenzol in roten Kristallen. Anschließende Behandlung mit A-Kohle liefert es rein mit dem Schmp. 168°. Ausbeute 0,5 g.

4,4'-Diphenyl-bis-azobenzol

1,1 g Nitrosobenzol, 1,1 g 4,4'-Diphenyl-diisocyanat, 5 ccm Benzol, analog vorhin. Rote Blättchen vom Schmp. 233°. Ausbeute 0,6 g.

Poly-p-phenylen-chinon-anil

1,1 g p-Benzochinon und 1,6 g Phenylen-diisocyanat werden in 2 ccm Benzol 20 Stdn. im Rohr auf 200° erhitzt. Beim Öffnen des Rohres entweicht unter starkem Druck CO_2. An den Wandungen haben sich tiefdunkle Abscheidungen angesetzt, die mechanisch abgelöst werden müssen. Nach dem Auskochen mit Nitrobenzol, Anilin und Äther tiefschwarze Substanz, die keinen Schmelzpunkt hat, und deren Zersp. sich wegen der dunklen Farbe nicht mit Sicherheit angeben läßt.

$(C_6H_4N)x$ (90)x Ber. N 15,5 Gef. N 15,0

Poly-p-phenylen-1,4-naphthochinon-anil

1,6 g Naphthochinon, 1,6 g p-Phenylen-diisocyanat, 2 ccm Benzol, analog vorhin. Tiefschwarze Substanz. Ausbeute 76% d. Th.

$(C_{16}H_{10}N_2)x$ (230)x Ber. N 12,2 Gef. N 10,9

Poly-4,4'-diphenylen-benzochinon-anil

1,1 g p-Benzochinon, 2,4 g Diphenyl-diisocyanat, 5 ccm Benzol 15 Stdn. im Bombenofen bei 215°. Weiter wie oben. Ausbeute 82% d. Th.

$(C_{18}H_{12}N_2)x$ (256)x Ber. N 10,93 Gef. N 10,30

Poly-4,4'-diphenylen-1,4-naphthochinon-anil

0,8 g Naphthochinon, 1,3 g Diphenyl-diisocyanat, 3 ccm Benzol 15 Stdn. bei 220°. Ausbeute 74% d. Th.

$(C_{22}H_{14}N_2)x$ (306)x Ber. N 9,15 Gef. N 8,30

Poly-3,3'-dimethyl-4,4'-diphenylen-benzochinon-anil

1,1 g p-Benzochinon, 2,6 g 3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-diisocyanat, 3 ccm Benzol 12 Stdn. im Rohr bei 215°. Ausbeute 87% d. Th.

$(C_{20}H_{16}N_2)x$ (284)x Ber. N 9,8 Gef. N 9,4

Abbau der aromatischen Diharnstoffe nach Hofmann

4,4'-Diphenyl-diharnstoff. 3 g des Harnstoffs wurden in 50 ccm Wasser und 20 ccm 8proc. Natronlauge unter Eiskühlung aufgeschlämmt und hierzu unter kräftigem Rühren dreimal 1,2 g Brom und 5 g Natriumhydroxyd in 20 ccm Wasser innerhalb einer Stunde zugegeben. Während des Zusatzes tritt tiefrote Farbe auf. Wenn diese in Braun umgeschlagen ist, gibt man neues Hypobromit zu. Nach 5stündigem Rühren und 24stündigem Stehen wird mit conc. Salzsäure angesäuert, der Niederschlag nach weiteren 5 Stunden abgesaugt, mit viel Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Die braune Substanz wird mit viel Benzol ausgekocht und mit Alkohol gewaschen. Schwer löslich in Methanol, Äthanol, Äthylenchlorhydrin, Eisessig, Dioxan, Formamid, Toluidin, Äthylenglykol, Chloroform. Ausbeute 3,5 g.

3,3'-Dimethyl-4,4'-diphenyl-diharnstoff. 5 g des Harnstoffs werden in 50 ccm Wasser und 20 ccm 8proc. Lauge aufgeschlämmt und im wesentlichen wie vorstehend oxydiert und aufgearbeitet. Ausbeute 4,9 g.

Der Vereinigte Glanzstoff-Fabriken AG. schulden wir unseren aufrichtigen Dank für Förderung dieser Arbeit.

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, IX[1])

Über einen Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{22}$

Von *Hans Herloff Inhoffen*, *Horst Pommer* und *Eva-Gisela Meth*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

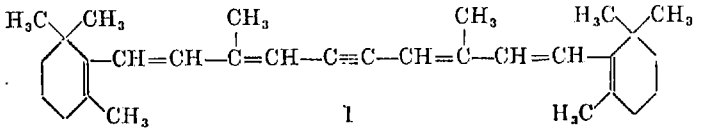
(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 8. April 1950)

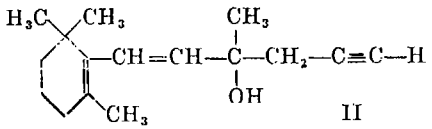
In der V. Mitteilung dieser Reihe[2]) beschrieben wir eine neue Synthese des Kohlenwasserstoffs $C_{30}H_{42}$ (I). Als Ausgangsmaterial wurde die sogenannte β-C_{16}-Oxy-äthinylverbindung (II)[3]) benutzt. Nach Ersatz des Acetylen-wasserstoffatoms in II gegen den Rest —MgBr oder gegen Li ließ sich die so erhaltene metallorganische Verbindung glatt mit β-C_{14}-Aldehyd (III)[4]) umsetzen und lieferte als Reaktionsprodukt ein unsymmetrisches β-C_{30}-Acetylen-diol (IV). Einseitige Allylumlagerung und doppelte Wasserabspaltung ließ den bereits früher von uns synthetisierten Carotinoid-Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{42}$ (I)[5]) entstehen.

---

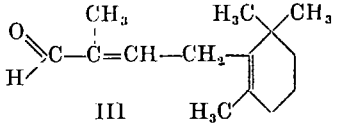
[1]) VIII. Mitt., Chemiker-Ztg. 74, 211 (1950).
[2]) H. H. Inhoffen, H. Pommer, E. G. Meth, A. 565, 45 (1949).
[3]) Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz. Patent 258 514 vom 16. 5. 1949.
[4]) O. Isler, W. Huber, A. Ronco und M. Kofler, Helv. 30, 1911 (1947).
[5]) II. Mitt. H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann, A. 561, 26 (1948).



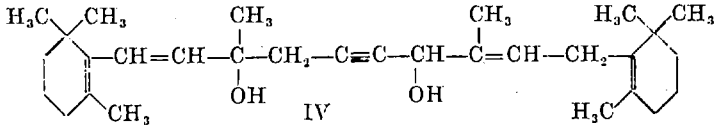
1



II

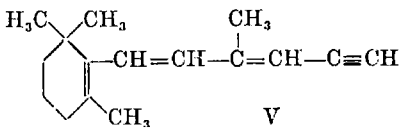


III



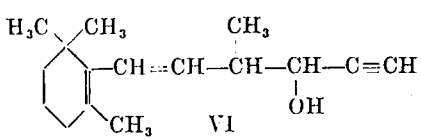
IV

Wir haben nun versucht, aus der β-C_{16}-Oxy-äthinylverbindung (II) Wasser abzuspalten, um den noch nicht näher beschriebenen β-C_{16}-Acetylen-kohlenwasserstoff $C_{16}H_{22}$ (V) genauer kennenzulernen.

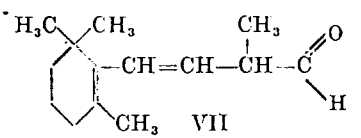


V

In der Literatur wurde V bereits erwähnt; so gibt O. Isler[6]) einen Schmp. von 51 bis 52° an, während N. A. Milas und Mitarbeiter[7]) die gleiche Verbindung als Öl beschreiben. O. Isler erhielt den β-C_{16}-Acetylen-kohlenwasserstoff (V) aus II durch Wasserabspaltung mittels Chlorwasserstoffsäure[6]), wohingegen N. A. Milas und Mitarb.[7]) die isomere β-C_{16}-Oxy-äthinylverbindung VI als Ausgangsmaterial diente. Die Verbindung VI wurde durch Anlagerung von Acetylen an einen C_{14}-Aldehyd, dem N. A. Milas und Mitarb.[7]) die Konstitution VII zuschreiben, erhalten.



VI

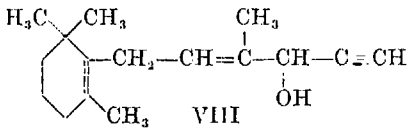


VII

[6]) O. Isler, Chimia, 3, 150 (1949), sowie Privatmitteilung von O. Isler.

[7]) N. A. Milas, J. W. Lee, E. Sakal, H. C. Wohlers, N. S. McDonald, F. X. Grossi und H. F. Wright, Am. Soc. 70, 1584 (1948).

Ein isomerer C_{16}-Acetylen-alkohol (VIII) wurde bereits früher von J. Heilbron und Mitarb.[8]) beschrieben, wobei der β-C_{14}-Aldehyd (III) als Ausgangsmaterial diente, und dem daher die Konstitution VIII zuerteilt wird[8]).



VIII

Zur Darstellung des kristallisierten β-C_{16}-Acetylen-kohlenwasserstoffs (V) diente uns die aus β-Ionon und Propargylbromid gut zugängliche β-C_{16}-Oxy-äthinylverbindung der Konstitution II als Ausgangsmaterial. Als Wasserabspaltungsmittel benutzten wir wasserfreie Oxalsäure; p-Toluolsulfosäure erwies sich sowohl in Toluol- als auch in Benzollösung unbrauchbar. Die Ausbeute an kristallisiertem Kohlenwasserstoff (V) überstieg jedoch 28% nicht. Der so dargestellte Kohlen-

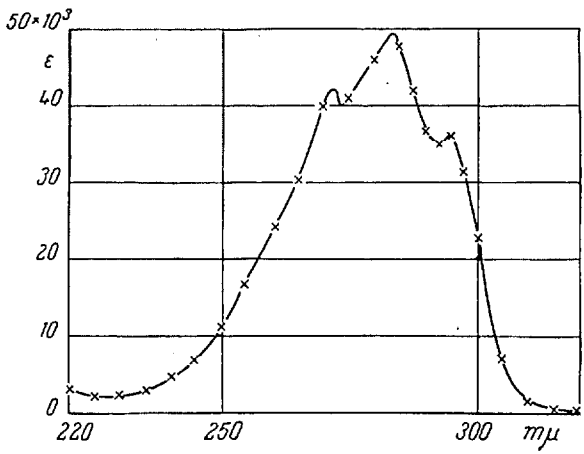


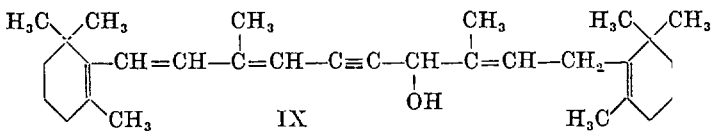
Fig. 1.

wasserstoff $C_{16}H_{22}$ (V) bildet prächtige, stark lichtbrechende, große farblose Würfel, die bei 49° schmelzen und im Hochvakuum sublimierbar sind. Der Mischschmelzpunkt mit einem Präparat, das von O. Isler[6]) dargestellt worden war, lag ebenfalls bei 49°. Beide Verbindungen waren demnach identisch. Die angenommene Konstitution V haben wir noch durch Messung der Lichtabsorption im Ultraviolett (vgl. Fig. 1) durch Perhydrierung und durch Kondensation mit β-C_{14}-Aldehyd (III) zu erhärten gesucht.

[8]) J. Heilbron, A. W. Johnson, E. Jones und A. Spinks, Soc. 1942, 727.

Zur Perhydrierung haben wir als Katalysator Palladium-Bariumsulfat in abs. Alkohol benutzt, wobei erwartungsgemäß die ditertiäre Ringdoppelbindung nicht mithydriert wurde; es wurden 3,7 Mole Wasserstoff aufgenommen. Bei Verwendung von Platinoxyd in Eisessig gelang es, die drei Doppelbindungen und die Acetylenbindung zu hydrieren, wobei 5 Mole Wasserstoff aufgenommen wurden. Den Nachweis der endständigen Acetylenbindung führten wir durch Bestimmung des aktiven Wasserstoffatoms nach Zerewitinoff, wobei 1 Mol Methan bei 80° entwickelt wurde. Außerdem konnte mit ammoniakalischer Silbernitratlösung ein weißes, schnell braun werdendes Silbersalz gefällt werden.

Zum weiteren Konstitutionsbeweis haben wir den vorstehend beschriebenen kristallisierten Kohlenwasserstoff V durch Ersatz des aktiven Wasserstoffatoms der freien Acetylengruppe durch den Rest -MgBr oder durch Li in die metallorganische Verbindung überführt und in üblicher Weise mit β-C_{14}-Aldehyd (III) umgesetzt. Als Reaktionsprodukt war ein sekundärer Alkohol (IX) mit 30 C-atomen zu erwarten. Durch Allylumlagerung und Wasserabspaltung mußte der bereits bekannte β-C_{30}-Acetylen-kohlenwasserstoff (I) entstehen.



IX

Bei unseren Versuchen konnten wir nach Reinigung im Durchlaufchromatogramm einen nicht kristallisierenden C_{30}-Alkohol (IX) erhalten, der nicht näher untersucht wurde. Allylumlagerung und Wasserabspaltung mittels p-Toluolsulfosäure in siedendem Toluol führte von diesem Produkt zum kristallisierten β-C_{30}-Acetylen-kohlenwasserstoff (I) vom Schmp. 102°. Der Mischschmelzpunkt mit dem bereits beschriebenen Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{42}$[5]) lag ebenfalls bei 102°; die beiden Verbindungen waren also identisch. Es gelang jedoch nicht, die Ausbeuten an kristallisiertem Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{42}$ (I) über 3% zu steigern. Diese Ausbeute wurde überdies nur dann erreicht, wenn wir in V das Acetylen-wasserstoffatom gegen Lithium ersetzten. Bei Verwendung des MgBr-salzes erhielten wir regelmäßig Ausbeuten um 1%.

Ähnlich schlechte Ausbeuten sind schon von O. Isler[6]) bei Versuchen, den Kohlenwasserstoff V mittels einer metallorganischen Synthese zum Vitamin-A-alkohol umzusetzen, beobachtet worden. In V haben wir ein konjugiertes System von drei Doppelbindungen und einer Acetylenbindung vorliegen. Nach Metallierung der freien Acetylengruppe beteiligt sich das metallorganisch bindende Elektronenpaar

an der Mesomerie des konjugierten Systems, wodurch offenbar die Reaktivität herabgesetzt wird. Diese Erscheinung ist wahrscheinlich für die unbefriedigenden Ausbeuten bei der Reaktion zwischen dem metallierten β-C_{16}-Acetylen-kohlenwasserstoff (V) und dem β-C_{14}-Aldehyd verantwortlich zu machen.

Beschreibung der Versuche[9])

Darstellung des β-C_{16}-Acetylen-kohlenwasserstoffs (V)

7 g β-C_{16}-Oxy-äthinylverbindung (II) wurden mit 7 g fein gepulverter wasserfreier Oxalsäure versetzt und 2 Stdn. i. V. bei 1 mm auf 65—75° im Ölbad erhitzt. Dabei färbte sich das Gemenge dunkelbraun. Nach Erkalten wurde das dunkle Öl in Petroläther gelöst und von der Oxalsäure abfiltriert. Nach Trocknen über Natriumsulfat haben wir die Petrolätherlösung i. V. auf etwa 20 ccm eingeengt und an Aluminiumoxyd (Aktivität nach Brockmann I[10]) chromatographiert (Länge der Säule 150 cm, ∅ 2,5 cm). Die Hauptmenge, 3,3 g, wurde beim Entwickeln mit Petroläther als schwachgelbe Zone eluiert. Dieses orange gefärbte Eluat wurde i. V. eingedunstet und der Rückstand im Hochvakuum bei 10^{-3} mm und 80° destilliert. Wir erhielten 2,9 g eines hellgelben Öles.

$C_{16}H_{22}$ (214,34) Ber. C 89,65 H 10,35
Gef. » 89,17 » 10,21

Akt. H. Gef. 0,9 bei 80°

Nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank waren aus den 2,9 g des hellgelben Öles 1,8 g farbloser Kristalle ausgefallen, die durch Anreiben mit wenig gekühltem Methanol isoliert werden konnten. Sie wurden aus einer kleinen Menge Methanol umkristallisiert und zeigten einen Schmp. von 49°. Zur Analyse wurden diese Kristalle im Hochvakuum bei 10^{-4} mm und 40° Badtemperatur sublimiert. Sie bildeten dann große, stark lichtbrechende Würfel vom Schmp. 49°.

Gef. C 89,65 H 10,33

In ätherischer Lösung zeigte V bei Messung der Lichtabsorption im UV folgende Maxima 272 mμ, ε = 43 000
284 mμ, ε = 48 000 (vgl. auch Fig. 1).
294 mμ, ε = 36 500

Perhydrierung. 529 mg V wurden in abs. Alkohol mit 150 mg 5proc. Palladium-Bariumsulfat hydriert.

Verbr. 206 ccm H_2 (korr.), Ber. 220 ccm (für 4 H_2).

Das Hydrierungsprodukt entfärbte noch Bromwasser.
480 mg V wurden in Eisessig mit 200 mg Platinoxyd hydriert.

Verbr. 252,7 ccm H_2 (korr.) Ber. 251 ccm (für 5 H_2).

Akt. H. Gef. 0,98 bei 80°

[9]) Die Analysen wurden von Herrn Dr. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt, und die UV-Absorptionsspektren von Herrn Dr. H. Dannenberg, Tübingen, gemessen.
[10]) H. Brockmann und H. Schodder, B. 74, 73 (1941).

Umsatz des β-C_{16}-Acetylen-kohlenwasserstoffs (V) mit β-C_{14}-Aldehyd (III)

a) mit Magnesium

3,6 g kristallisierter Kohlenwasserstoff V wurden in 20 ccm abs. Toluol gelöst und 2 Stdn. mit 13 ccm einer Lösung von Äthylmagnesiumbromid (410 mg Magnesium enthaltend) in abs. Toluol auf 70° erhitzt. Es entstand ein weißer voluminöser Niederschlag. Die Reaktionslösung wurde abgekühlt und eine Lösung von 4 g β-C_{14}-Aldehyd (III) in 15 ccm abs. Toluol zugetropft. Nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde noch 30 min. auf 60° erhitzt. Nach Zersetzen mit 10proc. Phosphorsäure wurde die Toluollösung neutral gewaschen und i. V. eingedunstet. Der Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd (Aktivität II) chromatographiert. Mit Petroläther ließen sich 4 g eluieren. Sie gaben mit Antimontrichlorid in Chloroform eine tiefviolette Färbung und mit ammoniakalischer Silbernitratlösung ein weißes, schnell braun werdendes Silbersalz; gleiche Reaktionen zeigt V. Mit Petroläther-Äther 1 : 1 konnten 1,6 g eluiert werden; in diesem Eluat war die Hauptmenge des Alkohols IX enthalten.

Akt. H. Gef. 0,9 bei 20°

Mit Antimontrichlorid in Chloroform zeigte sich eine grüne, schnell in blauviolett übergehende Färbung.

Mit Äther konnten nochmals 1,1 g eluiert werden. Bei der nachstehend beschriebenen Allylumlagerung und Wasserabspaltung konnten jedoch aus diesem Eluat keine kristallisierten Produkte erhalten werden.

Allylumlagerung und Wasserabspaltung aus IX

Die 1,6 g, die mit Petroläther-Äther 1 : 1 eluiert worden waren, wurden in 100 ccm abs. Toluol gelöst und unter Durchleiten von reinem Stickstoff zum Sieden erhitzt. Zur sd. Lösung wurden 10 mg p-Toluolsulfosäure, in 3 ccm abs. Toluol gelöst, zugesetzt und 50 min. im Sieden gehalten. Die Toluollösung färbte sich orange. Nach Abkühlen wurde sie mit Bikarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat i. V. eingedunstet. Der Rückstand wurde in wenig Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd (Aktivität I) chromatographiert. Mit Petroläther konnte eine gelbe Zone eluiert werden, die eine grünblaue Färbung mit Antimontrichlorid in Chloroform zeigte. Sobald sich schmutzige und violettstichige Farbtöne zeigten, wurde die Chromatographie unterbrochen. Der i. V. eingedunstete Rückstand betrug 400 mg. Die Kristallisation gelang durch Lösen in wenig Schwefelkohlenstoff und Zugabe der gleichen Menge an abs. Alkohol. Nach Abdunsten des Schwefelkohlenstoffs i. V. fielen gelbe Kristalle aus. Sie wurden aus abs. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 60 mg, feine hellgelbe Nadeln vom Schmp. 102° = 0,9%. Der Mischschmelzpunkt mit früher von uns dargestelltem β-C_{30}-Acetylen-kohlenwasserstoff (I)[5] lag bei 102°. Die Lichtabsorption im UV wurde mit einem Beckman-Spektrophotometer DU gemessen und zeigte nur ein Maximum bei 355 mμ mit einer Extinktion ε von 59 000.

b) mit Lithium

3 g des Kohlenwasserstoffs V, Schmp. 49°, wurden in 30 ccm abs. Äther gelöst und nach Zugabe von 45 ccm einer ätherischen Lösung von Lithiumphenyl (100 mg Lithium enthaltend) 45 min. zum Sieden erhitzt. Zu der milchig trüben Lösung wurden nach Abkühlen 3 g β-C_{14}-Aldehyd (III) in 25 ccm abs. Äther zu-

getropft und nochmals 45 min. am Rückfluß erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte analog der unter a) gegebenen Vorschrift. Aus dem Chromatogramm konnten 3 g mit Petroläther eluiert werden, die teilweise kristallisierten. Bei den Kristallen handelte es sich um Diphenyl, Schmp. 69—70°, Mischschmelzpunkt mit Diphenyl 69°. Mit Petroläther-Äther 1 : 1 ließen sich weitere 3 g eluieren. Diese 3 g zeigten mit Antimontrichlorid in Chloroform eine grüne, schnell in blauviolett übergehende Färbung.

Akt. H. Gef. 1,05 bei 20°

Analog der unter a) gegebenen Vorschrift wurden die 3 g dieses Eluates mit p-Toluolsulfosäure in sd. Toluol behandelt. Nach der Chromatographie konnten 1,3 g eines zähen dunkelgelben Öles isoliert werden. Durch Lösen in wenig Amylalkohol und Anspritzen mit Methanol ließen sich 170 mg hellgelber Kristalle isolieren. Ausbeute 3%. Sie zeigten nach Umkristallisieren aus abs. Alkohol einen Schmp. von 102°. Der Mischschmelzpunkt mit β-C_{30}-Acetylen-kohlenwasserstoff (I) lag ebenfalls bei 102°. Alle Operationen wurden unter reinstem Stickstoff durchgeführt.

Der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, sind wir für die Überlassung von β-Ionon und β-C_{14}-Aldehyd zu Dank verpflichtet.

(Abgeschlossen am 20. Juni 1950)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg Obb.; für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. — Druck: A. Bagel, Graph. Großbetrieb, Düsseldorf.

ACTA CHEMICA SCANDINAVICA

Herausgegeben von den chemischen Gesellschaften
in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden

Chefredakteur: Professor KARL MYRBÄCK, Biokemiska Institutet, Stockholm 6, Schweden
Sekretär: Fil. lic. Håkan Winberg, R 551, Södertälje, Schweden

Redaktionsausschüsse:

Dänemark: J. A. Christiansen (Präsident), N. Bjerrum, S. K. Hagen, K. A. Jensen, A. Langseth, K. Linderstrøm-Lang, K. J. Pedersen

Finnland: A. I. Virtanen (Präsident), K. Buch, P. Eckwall, S. Kilpi, N. J. Toivonen, E. Tommila

Norwegen: O. Hassel (Präsident), A. Følling, M. G. Ræder, N. A. Sørensen

Schweden: K. Myrbäck (Präsident), H. Erdtmann, J. A. Hedvall, G. Hägg, L. Smith, The Svedberg, H. Theorell, A. Tiselius

Verlag: Einar Munksgaard, Nørregade 6, Kopenhagen, Dänemark

Bd. I (1947) 973 Seiten · Bd. 2 (1948) 961 Seiten · Bd. 3 (1949) 1479 Seiten

Bezugspreis: Jährlich $ 5,80 zuzügl. Portospesen. (Zur Zeit $ 1,90 = DM 4,20)

Von den bisher erschienenen Bänden ist nur eine geringe Restauflage vorhanden

Bestellungen vermittelt

VERLAG CHEMIE, G.M.B.H., WEINHEIM/BERGSTRASSE

Die 1868 erstmalig erschienenen

BERICHTE
DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

werden seit 1948 fortgesetzt durch die Zeitschrift

CHEMISCHE BERICHTE

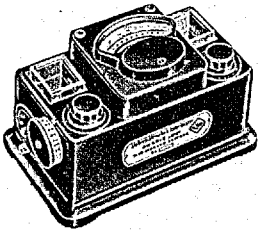
Herausgeber: Prof. Dr. Clemens Schöpf

Sechs Hefte im Jahr. Jahresbezugspreis DM 45,—. Vom 84. Jahrgang (1951) ab werden jährlich 8 Hefte erscheinen

Die *„Chemischen Berichte"* bringen in Fortführung der Tradition der bis 1944 erschienenen *„Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft"* Originalabhandlungen aus allen Gebieten der Chemie

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neue Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte unsere Druckschriften!

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 84 81 22

Chemikalien

für Pharmazie und Technik

Reagenzien

von höchster Reinheit

Fixanal-Substanzen

für die Maßanalyse

GEGRÜNDET:
WERK BERLIN 1814
WERK SEELZE 1861

RIEDEL-DE HAËN A.-G.
Seelze bei Hannover

Verlangen Sie bitte unseren

ANTIQUARIATS-KATALOG CHEMIE

Neue Folge Nr. 3

und unser neues

VERLAGS-VERZEICHNIS 1950

Die Zusendung erfolgt kostenlos.

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM/BERGSTRASSE

POLITECHNIKA
BIBLIOTEKA
Gliwice

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 569 · HEFT 2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Inhalt

Walther Borsche † und Ulrich Wannagat, Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterozyklischen Ringen. XV. Systeme mit einem α-Pyron-Ring: 3,4-Indeno-cumarine 81
Manfred Heintzeler, Über die Metallierung von optisch aktivem Methyl-äthyl-acetonitril 97
Manfred Heintzeler, Über den Mechanismus des Abbaus von Silbersalzen von Carbonsäuren zu Alkyl-halogeniden 102
Theodor Wieland, Werner Kern und Richard Sehring, Über Anhydride von acylierten Aminosäuren 117
Theodor Wieland und Richard Sehring, Eine neue Peptid-Synthese 122
Feodor Lynen und Robert Koenigsberger, Nachweis der Phosphorylierung bei der alkoholischen Gärung durch lebende Hefe (Mit 5 Figuren im Text) 129
Helmut Holzer und Feodor Lynen, Über den aeroben Phosphatbedarf der Hefe III. Labil an die Struktur gebundenes Phosphat in lebender Hefe (Mit 2 Figuren im Text) 138
Otto Th. Schmidt und Rudolf Lademann, Chebulagsäure aus Dividivi IV. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe (Mit 1 Figur im Text) . 149
Oskar Süs, Synthetische Versuche in der Penicillinreihe V. Versuche zum Aufbau von Zwischenprodukten der Biosynthese bei dem Penicillin G 153

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft DM 6,50.

Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 7. August 1950

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

569. Band

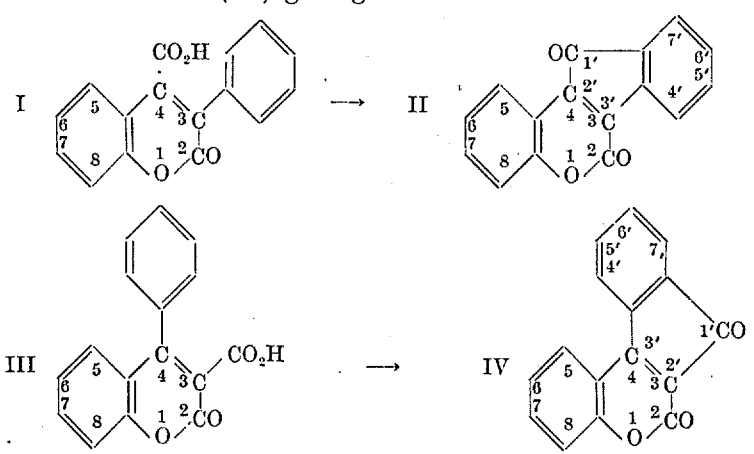
Über vielkernige kondensierte Systeme mit heterozyklischen Ringen. XV.[1]) Systeme mit einem α-Pyron-Ring: 3.4-Indeno-cumarine

Von *Walther Borsche* † und *Ulrich Wannagat*

(Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

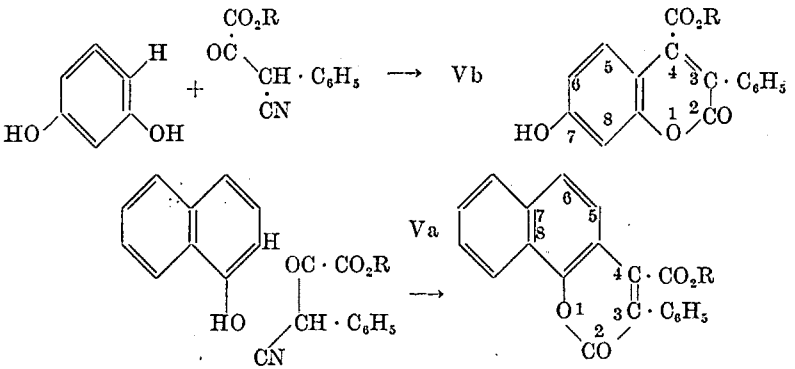
(Eingelaufen am 3. März 1950)

Vielkernige kondensierte Systeme mit heterozyklischen Ringen sind auf verschiedenen Wegen zugänglich, besonders bequem aus heterozyklischen Arylcarbonsäuren, die Aryl und Carboxyl in Nachbarstellung am heterozyklischen Kern enthalten, durch intramolekularen Ringschluß. So sind im Laufe der Jahre im hiesigen Institut eine ganze Reihe derartiger Systeme dargestellt worden, die sich aber alle von N-haltigen heterozyklischen Kernen (Pyrrol, Pyrazol, Triazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrazin) ableiteten. Wir haben jetzt auch Abkömmlinge eines O-haltigen Heterozyklus, des α-Pyrons, nämlich *3-Phenyl-cumarin-4-carbonsäuren* (I) und *4-Phenyl-cumarin-3-carbonsäuren* (III) in gleicher Weise umgewandelt und sind so zu Abkömmlingen des *2′.3′*[*4.3*]-*Indeno-cumarins* (II) und des *2′.3* [*3.4*]-*Indeno-cumarins* (IV) gelangt:

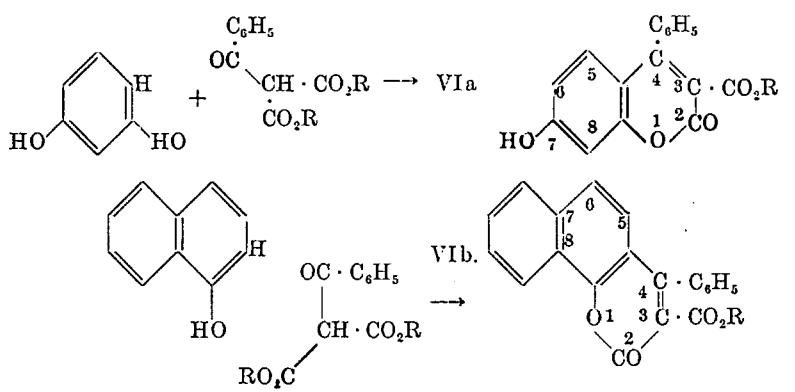


[1]) XIV. Abhandlung, A. **554**, 15 (1943).

3-Phenyl-cumarin-4-carbonsäuren werden in Form ihrer Ester durch Kondensation von Phenyl-cyan-brenztraubensäure-ester mit α-Naphtol (Va) und mit mehrwertigen Phenolen vom Resorcintypus (Vb) erhalten[2]:



Sie können als Abkömmlinge der s-Aethylen-dicarbonsäure aufgefaßt werden und sind übereinstimmend damit beständiger als die 4-Phenyl-cumarin-3-carbonsäuren, die sich von der as-Aethylen-dicarbonsäure (Methylen-malonsäure) ableiten und unter Abspaltung von CO_2 leicht in 4-Phenyl-cumarine übergehen. Ihre Darstellung aus Benzoyl-malonestern[3] und Phenolen der Resorcingruppe (VIa) oder aus α-Naphtol (VIb)



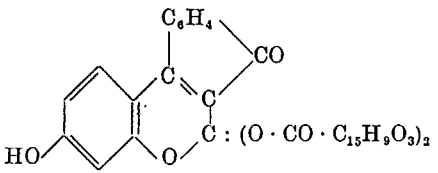
glückt deshalb nicht immer gleich gut.

[2]) W. Borsche u. J. Niemann, B. 62, 2043 (1929).

[3]) Über Darstellung und Eigenschaften der in den vorliegenden Untersuchungen verwandten Acyl-malonester soll an anderer Stelle demnächst berichtet werden.

Die *Zyklisierung von 3-Phenyl-cumarin-4-carbonsäuren zu 1'-Oxo-2'.3'[4.3]-indeno-cumarinen* (I→II) gelingt am einfachsten, wenn man sie nach Methylierung etwa vorhandener phenolischer Hydroxyle einige Stunden mit Phosphoroxychlorid erwärmt.

Die *4-Phenyl-cumarin-3-carbonsäuren* geben, — z. T. schon, wenn man sie aus Benzoyl-malonestern und Resorcinen oder α-Naphtol durch Erwärmen mit conc. Schwefelsäure darzustellen versucht —, lebhaft gefärbte Stoffe, die allem Anschein nach *Abkömmlinge von 2'.3'-[3.4]-Indeno-cumarinen* sind. Wir halten sie für eigenartige „*Orthoester*" (VII), *aus einem Molekül des Indeno-cumarins und zwei Molekülen der zugehörigen Phenyl-cumarin-carbonsäure entstanden*[3a]).

VII 

Für diese Formulierung sprechen folgende Tatsachen:

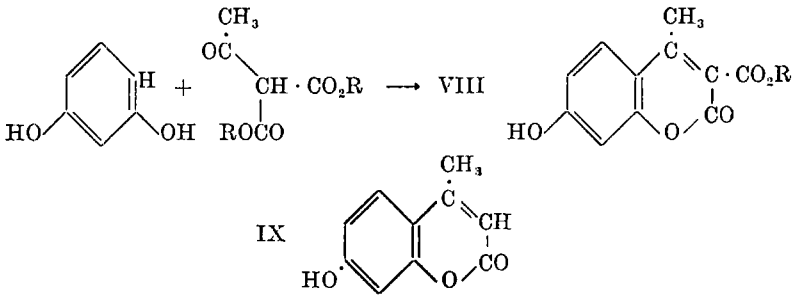
1. Sie sind ganz ähnlich gefärbt wie die 1'-Oxo-7-oxy-2'.3'(3.4)-indeno-cumarine selbst.
2. Sie sind ihrer Zusammensetzung nach aus drei Molekülen der 4-Phenyl-cumarin-3-carbonsäuren durch Austritt von zwei Molekülen Wasser entstanden:
3. Die Zusammensetzung des farbigen Stoffes, der beim Erhitzen von 7-*Methoxy*-4-phenyl-cumarin-3-carbonsäure-äthylester mit conc. Schwefelsäure entsteht, entspricht völlig der Zusammensetzung des farbigen Stoffes aus 7-*Oxy*-4-phenyl-cumarin-3-carbonsäure-äthylester.

   Die Methylierung des in der 7-Oxy-4-phenyl-cumarin-3-carbonsäure bzw. ihrem Äthylester vorhandenen Phenol-hydroxyls hat die Bildung des farbigen Stoffes nicht verhindert. Es ist also nicht daran beteiligt. Das gleiche folgt aus der Bildung des farbigen Stoffes $C_{60}H_{32}O_{10}$ aus drei Molekülen 4-Phenyl-7.8-benzo-cumarin-3-carbonsäure, die überhaupt kein Phenolhydroxyl enthält, unter Verlust von zwei Molekülen Wasser.
4. Es ist uns gelungen, die farbige Verbindung $C_{60}H_{32}O_{10}$ durch kochendes Acetanhydrid zu 3.4(1'-Oxo-indeno-2'.3')-7.8-benzocumarin $C_{20}H_{10}O_3$ abzubauen:

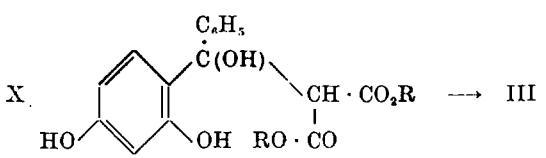
$$C_{60}H_{32}O_{10} - (C_{19}H_{11}O_2 \cdot CO)_2O = C_{20}H_{10}O_3$$

[3a]) Ähnliche Verhältnisse sind in der Reihe der 2'.3'(4.3)-Indeno-cumarine zu beobachten, wenn man die nicht methylierten 3-Phenyl-oxy-cumarin-4-carbonsäuren mit Phosphoroxychlorid erwärmt.

Das *Verhalten der Acyl-malonsäure-ester bei der Cumarin-Synthese nach* v. Pechmann-Duisberg ist bisher anscheinend nur von v. Pechmann und Hanke[4]) untersucht worden. Sie kondensierten Acetyl-malonsäure-diaethylester mit Resorcin, erhielten aber dabei wider Erwarten nicht 4-Methyl-cumarin-3-carbonsäure-ester (VIII), sondern unter Abspaltung des Carbox-äthyls *4-Methyl-umbelliferon* (IX):



Da auch aus α-Acyl-acetessigestern $H_3C \cdot CO \cdot CH(\cdot CO \cdot R) CO_2R$ bei ihrer Verwendung zu Cumarinsynthesen das Acetyl abgespalten wird, war nicht vorauszusehen, daß aus Benzoyl-malonsäure-estern und mehrwertigen Phenolen unter denselben Bedingungen 4-Phenyl-cumarin-3-carbonsäure-ester gewonnen werden könnten. Die Arbeitsweise von v. Pechmann und Duisberg, bei der conc. Schwefelsäure als Kondensationsmittel dient, ist allerdings nicht besonders geeignet dafür. Besser bewährt hat sich in unsern Händen das Verfahren von Bargellini[5]), das mit 73-proc. Schwefelsäure arbeitet, und das Verfahren von Borsche und Niemann[6]), bei dem die Kondensation durch Zinkchlorid+Eisessig-Chlorwasserstoff durchgeführt wird. Dabei lagert sich wohl zunächst das Phenol an die Enolform des Benzoyl-malonsäure-esters an. Das Anlagerungsprodukt X stabilisiert sich dann durch Austritt von Alkohol und Wasser zum Ester der 4-Phenyl-cumarin-3-carbonsäure:



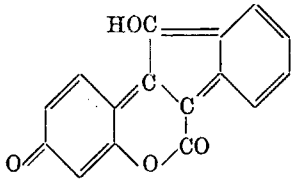
Die Ausbeuten bei diesen Synthesen sind nicht in allen Fällen gleich groß. Sie hängen sowohl von der Art des Acyl-malonesters

[4]) B. 34, 355 (1901).
[5]) C. 41, II, 616 (1911).
[6]) B. 62, 2043 (1929).

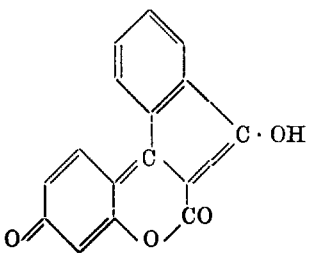
wie von dem jeweils angewandten Phenol ab. In den von uns untersuchten Beispielen verliefen sie am glattesten mit *Benzoyl-malonester* selbst und *4-Nitro-benzoyl-malonester* auf der einen, mit *Resorcin*, *Pyrogallol* und *Oxyhydrochinon* auf der anderen Seite. Weniger glatt und z. T. unter Abspaltung des Carboxäthyls aus den zunächst entstandenen Cumarin-3-carbonsäure-estern reagierten *4-Methoxy-benzoyl-malonester*[7]) und von Phenolen *Phloroglucin*, gar nicht *Cinnamoyl-malonester* und von Phenolen *Hydrochinon*, *Brenzkatechin*, *β-Naphtol*, *2.4-Dioxy-benzoesäure*, *Gallussäure* und *2-Nitroresorcin*.

Die im „Cumarin-Benzolkern" hydroxylierten Phenyl-cumarin-carbonsäure-ester lösen sich unverändert in Alkalicarbonatlösungen, sind also auffällig starke Säuren. Durch Erwärmen mit verd. Natronlauge werden sie ohne Aufspaltung des Pyronringes verseift. *Die 1'-Oxo- indeno-cumarine mit 7-ständigem Hydroxyl können durch Wasserstoffverschiebung in chinoidkonstituierte Isomere übergehen* (XI und XII).

XI



XII



Damit hängt wohl zusammen, daß die wässrigen Lösungen ihrer Alkalisalze intensiver und meist anders gefärbt sind als die Lösungen der Stoffe selbst in indifferenten Lösungsmitteln.

Beschreibung der Versuche[7a])

1. 3-Phenyl-cumarin-4-carbonsäuren (I)

1. *3-Phenyl-7-methoxy-cumarin-4-carbonsäure.* Über die Darstellung und Eigenschaften dieser Säure siehe W. Borsche und J. Niemann l. c.[8]). Ihr *Chlorid*, aus 3 g (0,01 Mol) durch mehrstündiges Kochen mit 20 ccm Thionylchlorid, bleibt beim Abdestillieren des letzteren als farblose Kristallmasse zurück. Es kristallisiert aus Benzol in Nadeln vom Schmp. 148—149°, das daraus gewonnene *Anilid* der Säure aus Methanol ebenfalls in Nadeln vom Schmp. 193°.

$C_{23}H_{17}O_4N$	Ber.	C 74,40	H 4,58	N 3,77
	Gef.	» 74,57	» 4,33	» 3,71

[7]) Noch schlechter reagierte *Phenacetyl-malonester* $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH(CO_2C_2H_5)_2$.

[7a]) Siehe auch Dissertation Wannagat 1949. Die Versuche unter I und II wurden von H. J. Rossius mitbearbeitet.

[8]) B. 62, 2044 (1929).

2. *3-Phenyl-7.8-dimethoxy-cumarin-4-carbonsäure.* Der *Äthylester* der zugehörigen *Dioxy-säure* entsteht, wenn man eine Lösung von 4,34 g (0,02 Mol) Phenylcyan-brenztraubensäure-ester + 2,5g Pyrogallol in 100 ccm Eisessig zunächst bei Zimmertemperatur mit Chlorwasserstoff sättigt, dann, nach Zugabe von 2 g wasserfreiem Zinkchlorid, auf dem siedenden Wasserbad noch weitere 2 Stunden Chlorwasserstoff hindurchleitet. Am nächsten Tage wird das Ganze in 1000 ccm Wasser eingerührt und der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert, aus dem er in großen sechseckigen Tafeln oder nach Wasserzusatz in gelblichen Nadeln vom Schmp. 204° herauskommt.

$C_{18}H_{14}O_6$	Ber.	C 66,26	H 4,30
	Gef.	» 66,50	» 4,14

Die *Säure* daraus kristallisiert aus heißem Wasser mit 1 H_2O in gelblichen, feinen Kristallen vom Schmp. 264—265°.

$C_{16}H_{10}O_6+H_2O$	Ber.	C 60,75	H 3,83
	Gef.	» 60,49	» 3,78

Der Äthylester der Dioxy-säure wird in Aceton durch einen Überschuß ätherischer Diazomethan-Lösung zu *3-Phenyl-7,8-dimethoxy-cumarin-4-carbonsäure-äthylester* methyliert. Er bildet nach dem Umlösen aus Methanol farblose Nädelchen vom Schmp. 143°.

$C_{20}H_{18}O_6$	Ber.	C 67,80	H 5,09
	Gef.	» 68,02	» 4,95

Die *Säure* daraus schmilzt bei 258°.

$C_{18}H_{14}O_6$	Ber.	C 66,26	H 4,29
	Gef.	» 66,54	» 4,04

3. *3-Phenyl-5.7-dimethoxy-cumarin-4-carbonsäure.* Der *Äthylester der zugehörigen Dioxysäure* ist ebenfalls schon von Borsche und Niemann beschrieben worden. Die Säure selbst kristallisiert aus H_2O in leuchtend orangegelben Kristallen und schmilzt bei 251° unter Aufschäumen.

$C_{16}H_{10}O_6$	Ber.	C 64,44	H 3,38
	Gef.	» 64,19	» 3,64

Die *Dimethoxy-Verbindung* des Esters bildet nach dem Umkristallisieren aus Methanol gelbliche Nädelchen, die bei 120° schmelzen.

$C_{20}H_{18}O_6$	Ber.	C 67,80	H 5,09
	Gef.	» 67,99	» 4,94

Die *Säure* $(CH_3O)_2C_{15}H_7O_2 \cdot CO_2H$ kommt aus Methanol in farblosen Nädelchen vom Schmp. 277° heraus.

$C_{18}H_{14}O_6$	Ber.	C 66,26	H 4,29
	Gef.	» 66,05	» 4,08

4. *3-Phenyl-7.8-benzo-cumarin-4-carbonsäure.* Ihren *Äthylester* erhielten wir aus 2,9 g α-Naphtol und 4,4 g Phenyl-cyan-brenztraubensäureester unter den üblichen Bedingungen in einer Ausbeute von etwa 20% d. Th. Er wird von Methanol auch beim Kochen nur schwer gelöst und setzt sich daraus beim Erkalten in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 161° ab.

$C_{22}H_{16}O_4$	Ber.	C 76,73	H 4,68
	Gef.	» 76,81	» 4,66

Durch mehrstündiges Kochen mit der zehnfachen Menge wäßrig-methanolischer 0,5 n-Natronlauge verseiften wir ihn zur *Säure*, die aus der heißen Lösung durch

Salzsäure als gelber, feinpulvriger Niederschlag gefällt wird, aus heißem Alkohol in derselben Form herauskommt und sich von etwa 335° ab langsam zersetzt.

$C_{20}H_{12}O_4$	Ber.	C 75,91	H 3,86
	Gef.	» 75,89	» 3,93

II. 1'-Oxo-2',3'[4,3]-indeno-cumarine (II).

Zur Umwandlung in 1'-Oxo-2',3'(4,3)-indeno-cumarine werden die Methyläther der 3-Phenyl-oxy-cumarin-4-carbonsäuren am einfachsten mit Phosphoroxychlorid (10 ccm auf 1 g) einige Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Danach wird das Phosphoroxychlorid i. V. abdestilliert oder durch Eintragen des Reaktionsgemisches in Eiswasser beseitigt, der Rückstand mit verd. Natriumcarbonat-Lösung einige Zeit auf dem siedenden Wasserbad digeriert und der unlösliche Anteil nach dem Absaugen und Auswaschen aus Eisessig oder Essigester umkristallisiert.

1. *1'-Oxo-7-methoxy-2',3'(4,3)-indeno-cumarin.* Aus 3-Phenyl-7-methoxy-cumarin-4-carbonsäure (1,63 g = 0,005 Mol) durch 6stündiges Erwärmen mit Phosphoroxychlorid. Ausbeute etwa 60% d. Th. Der Stoff kristallisiert aus Essigester in violettroten Blättchen vom Schmp. 247°. Pyridin löst ihn mit tiefroter, conc. Schwefelsäure mit blauvioletter Farbe. Kleine Mengen davon scheinen bereits beim Überhitzen bzw. bei vorsichtiger Destillation der Säure zu entstehen (siehe Borsche und Niemann, l. c.).

$C_{17}H_{10}O_4$	Ber.	C 73,38	H 3,60
	Gef.	» 73,32	» 3,55

2n-Natronlauge löst ihn auch beim Kochen nicht, dagegen eine alkoholische Lösung von Natrium-äthylat mit gelber Farbe. Nach dem Verdünnen mit Wasser wird durch Salzsäure aus der Lösung die zugehörige *Cumarinsäure* gefällt, die sich durch Aufnehmen mit Natriumkarbonat leicht reinigen läßt, aber bereits beim Umkristallisieren aus Methanol wieder in das Cumarin verwandelt.

Oxim. 0,28 g des Ketons wurden in 10 ccm Pyridin mit 0,7 g Hydroxylaminhydrochlorid 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, danach das Oxim mit Wasser ausgespritzt. Es kristallisiert aus Methanol in orangeroten Nädelchen.

$C_{17}H_{11}O_4N$	Ber.	C 69,62	H 3,76	N 4,87
	Gef.	» 69,77	» 3,78	» 4,73

1'-Oxo-7-oxy-2',3'(4,3)-indeno-cumarin. Trägt man 2,4 g (0,01 Mol) *3-Phenyl-7-oxy-cumarin-4-carbonsäure* in 24 ccm Phosphoroxychlorid ein und erwärmt vorsichtig auf dem Wasserbad, so löst sie sich unter lebhafter HCl-Entwicklung mit tief violetter Farbe. Beim Einrühren der Lösung in Eiswasser scheiden sich schwarze Flocken ab, die sich leicht in heißem Methanol, Pyridin, Essigester und Eisessig lösen. Aus letzterem kristallisieren sie in dunkelvioletten Blättchen, die von etwa 305° ab sintern und bei 320° zusammenschmelzen. Die Veilchenfarbe ihrer Lösung in Pyridin schlägt beim Durchschütteln mit 2n-Natronlauge nach tiefgrün um.

$C_{48}H_{26}O_{13}$ (VII 3a))	Ber.	C 71,11	H 3,23
	Gef.	» 71,24	» 3,35

Die *Triacetylverbindung* dieses Stoffes setzt sich in leuchtend roten Blättchen ab, wenn man seine Lösung in Acetanhydrid einige Minuten kocht. Sie schmelzen bei 268°.

$C_{48}H_{33}O_{10}(\cdot O\cdot CO\cdot CH_3)_3$	Ber.	C 69,21	H 3,45
	Gef.	» 68,96	» 3,51

2. *1'-Oxo-7,8-dimethoxy-2',3'(4,3)-indeno-cumarin* (aus 7,8-Dimethoxy-3-phenyl-cumarin-4-carbonsäure) kristallisiert aus Essigester in blauroten Nädelchen vom Schmp. 264°.

$C_{18}H_{12}O_5$	Ber.	C 70,13	H 3,90
	Gef.	» 70,22	» 3,89

Oxim. Orangerote Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 280°.

$C_{18}H_{13}O_5N$	Ber.	C 66,87	H 4,03	N 4,33
	Gef.	» 66,98	» 4,26	» 4,12

1'-Oxo-7,8-dioxy-2',3'(4,3)-indeno-cumarin erhielten wir aus 3,16 g (0,01 Mol) 3-Phenyl-7,8-dioxy-cumarin-4-carbonsäure und 30 ccm Phosphoroxychlorid. Aus seiner tiefvioletten Lösung in heißem Eisessig schied es sich mit einem Mol des Lösungsmittels in fast schwarzen Kriställchen vom Schmp. 303° ab.

$C_{16}H_8O_5 \cdot C_2H_4O_2$	Ber.	C 63,51		H 3,56	
	Gef.	» 63,64,	63,85	» 3,64,	3,59

Sein *Oxim* entstand bei zweistündigem Erwärmen von 0,34 g (0,001 Mol) des Ketons in 10 ccm Pyridin mit einem kleinen Überschuß von Hydroxylamin-hydrochlorid. Dabei schlug ihre ursprünglich violette Farbe nach Rot um. Nach dem Anspritzen mit Wasser fiel es mit einem Mol Pyridin in karminroten Nädelchen aus, die bei 288—290° schmolzen.

$C_{16}H_9O_5N \cdot C_5H_5N$ (?)	Ber.	C 67,37	H 3,77	N 7,48
	Gef.	» 66,82	» 4,44	» 7,02

3. *7,8-Benzo-1'-oxo-2',3'(4,3)-indeno-cumarin.* 1,6 g 3-Phenyl-7,8-benzo-cumarin-4-carbonsäure (S. 86) mit 16 ccm Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad erwärmt, gingen allmählich mit tiefroter Farbe in Lösung. Nach etwa 8 Stunden war die Umsetzung beendet. Das Reaktionsprodukt war schwer löslich in den meisten der üblichen organischen Lösungsmittel. Aus Eisessig kristallisierte es in braunvioletten Blättchen vom Schmp. 262°. Von Pyridin wurden sie mit roter Farbe aufgenommen, die beim Durchschütteln mit 2n-Natronlauge nach Blau umschlug.

$C_{20}H_{10}O_3$	Ber.	C 80,52	H 3,38
	Gef.	» 80,44	» 3,54

Beim Erwärmen mit Hydroxylamin-hydrochlorid färbte sich die Lösung orangegelb und schied nach Wasserzusatz das *Oxim* des Ketons als feines Pulver vom Schmp. 273—274° ab.

4. *5,7-Dimethoxy-1-oxo-2',3'(4,3)-indeno-cumarin* (aus 5,7-Dimethoxy-3-phenyl-cumarin-4-carbonsäure und Phosphoroxychlorid) schmilzt, aus Essigester in tiefroten Nädelchen kristallisierend, bei 252°.

$C_{18}H_{12}O_5$	Ber.	C 70,13	H 3,90
	Gef.	» 69,96	» 3,78

III. 4-Phenyl-cumarin-3-carbonsäuren (III)

a) 4-Phenyl-cumarin-3-carbonsäure-ester aus Benzoyl-malonsäure-diäthylester.

1. *4-Phenyl-7-oxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester* (aus Resorcin). Ausbeute am besten nach dem Verfahren von Borsche und Niemann (etwa 80% d. Th.). Er kristallisiert aus verd. Methanol in farblosen, glitzernden Blättchen, aus Eisessig in

rhombischen Prismen vom Schmp. 200°. Seine Lösung in Methanol wird durch Eisen-III-chlorid tief braungrün gefärbt.

$C_{18}H_{14}O_5$	Ber.	C 69,66	H 4,55	OC_2H_5	14,51	aktiver H	0,325	Mol. Gew.	310,3
	Gef.	» 69,36	» 4,54	»	14,15	»	» 0,312	»	» 313

In wäßrigem Ammoniak oder Alkalicarbonat löst sich der Ester in der Kälte unverändert mit tiefgelber Farbe. Erwärmt man die Lösung jedoch einige Zeit auf dem Wasserbad, so bräunt sie sich und scheidet beim Ansäuern *4-Phenyl-umbelliferon* vom Schmp. 244° ab. Letzteres entsteht auch (neben etwas farbiger Verbindung $C_{18}H_{26}O_{13}$), wenn man den Ester bis zum Aufhören der Gasentwicklung i. V. einige Grade über seinen Schmp. oder mit conc. Schwefelsäure etwa 10 Min. auf 110—120° erhitzt, in diesem Fall jedoch nur als Nebenprodukt neben viel $C_{48}H_{26}O_{13}$.

Beim Benzoylieren des Esters in Pyridin bildet sich sein *Benzoylderivat*, das aus Methanol in langen Nadeln vom Schmp. 132° herauskommt.

$C_{25}H_{18}O_6$	Ber.	C 72,52	H 4,38
	Gef.	» 72,39	» 4,48

Löst man ihn in einem Überschuß kalter 2n-Natronlauge und macht die gelbe Lösung nach kurzem Stehen salzsauer, so scheidet sich *4-Phenyl-7-oxy-cumarin-3-carbonsäure* als farbloses, schnell erstarrendes Öl ab. Aus heißem Wasser oder stark verd. Methanol erhält man sie in federartig zusammenstehenden, feinen Nadeln, die bei 225° schmelzen und dabei unter lebhafter CO_2-Entwicklung in *4-Phenyl-umbelliferon* übergehen. Ihre wäßrige Lösung wird durch Eisen-III-chlorid tiefbraun gefärbt.

$C_{16}H_{10}O_5$	Ber.	C 68,14	H 3,58
	Gef.	» 68,06	» 3,58

4-Phenyl-7-methoxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester wird sehr glatt beim Methylieren des Oxyesters mit Diazomethan erhalten. Beim Verdunsten des Äthers bleibt er als gelbliches Öl zurück, das beim Verreiben mit Methanol schnell erstarrt und sich daraus in prächtigen farblosen Tafeln oder dicken Prismen vom Schmp. 107° absetzt.

$C_{19}H_{16}O_4$	Ber.	C 70,36	H 4,98	$\cdot OCH_3$	9,58	$\cdot OC_2H_5$	13,91
	Gef.	» 70,35	» 5,07	»	9,00	»	13,07

Die zugehörige *Säure* kristallisiert aus verd. Methanol in farblosen, bei 173° schmelzenden Nadeln.

$C_{17}H_{12}O_4$	Ber.	C 68,91	H 4,09
	Gef.	» 69,12	» 4,20

2. *5-Methyl-4-phenyl-7-oxy-cumarin.* Orcin reagierte mit Benzoyl-malonester nach Bargellini fast ausschließlich unter Bildung des carboxylfreien Cumarins, das in einer Ausbeute von etwa 30% d. Th. entstand und aus Methanol in farblosen quadratischen Blättchen vom Schmp. 215° herauskam. In höherer Ausbeute und reiner bildet sich diese Verbindung aus Benzoylessigester und Orcin.

$C_{16}H_{12}O_3$	Ber.	C 76,18	H 4,79
	Gef.	» 76,10	» 4,81

Das isomere *6-Methyl-4-phenyl-7-oxy-cumarin*, aus Benzoyl-malonester und 2,4-Dioxytoluol dargestellt, schmilzt bei 211°.

Gef. C 75,75 H 5,20

3. *4-Phenyl-7,8-dioxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester* wird aus Pyrogallol nach den Verfahren von v. Pechmann-Duisberg oder von Bargellini in einer Aus-

beute von etwa 60% d. Th. erhalten. Er kristallisiert aus stark verd. Methanol in breiten, kristallwasser-haltigen Nadeln, die rasch erhitzt bei 130—135° schmelzen,

$C_{18}H_{14}O_6 \cdot H_2O$	Ber.	C 62,79	H 4,70	H_2O 5,24
	Gef.	» 62,53	» 4,92	» 5,19

aus reinem Methanol mit einem Molekül davon in großen Prismen vom Schmp. 120°

$C_{18}H_{14}O_6 \cdot CH_3OH$	Ber.	C 63,69	H 5,07	CH_4O 8,94
	Gef.	» 63,64	» 5,10	» 9,04

Nach dem Trocknen i. V. bei 118° schmelzen beide Präparate bei 186°.

$C_{18}H_{14}O_6$	Ber.	C 66,25	H 4,33	aktiver H 0,618
	Gef.	» 66,33	» 4,39	» » 0,565

Die Lösung des Esters in Methanol wird durch Eisen-III-chlorid grün gefärbt. In 2n-Natronlauge löst er sich mit tiefroter Farbe, ähnlich in Natriumcarbonatlösung, doch scheidet die Lösung schnell rostbraune Flocken ab. Mit conc. Schwefelsäure auf dem Wasserbad erwärmt liefert er das rote *Indeno-cumarin-derivat* $C_{48}H_{20}O_{10}(OH)_6$ (siehe unten!), bei 130—140° daneben das bereits bekannte *4-Phenyl-daphnetin* vom Schmp. 192°[9]), das aus verd. Methanol ebenfalls mit 1 Mol H_2O kristallisiert.

Das *Dibenzoyl-derivat des Esters* kommt aus Methanol in feinen, seidenglänzenden Nadeln vom Schmp. 157° heraus.

$C_{32}H_{22}O_8$	Ber.	C 71,97	H 4,16
	Gef.	» 72,10	» 4,42

4. *4-Phenyl-6,7-dioxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester.* Benzoylmalonester läßt sich mit Oxyhydrochinon-triacetat nach Bargellini recht glatt zum Cumarin-3-carbonester kondensieren (Ausbeute an Rohprodukt etwa 75% d. Th.). Er ist jedoch stark gefärbt, seine Reinigung mit erheblichen Verlusten verbunden. Wir erhielten ihn schließlich aus Methanol in großen gelben Prismen vom Schmp. 232° mit tiefgrüner Eisen-III-chlorid-reaktion. Seine Lösung in 2n-Natronlauge ist rot gefärbt, die Lösung in warmer 10-proc. Sodalauge orange.

$C_{18}H_{14}O_6$	Ber.	C 66,25	H 4,33
	Gef.	» 66,63	» 4,44

5. *4-Phenyl-7,8-benzocumarin-3-carbonsäure-äthylester* entsteht aus Benzoylmalonester und α-Naphtol in einer Ausbeute von 20% d. Th. Er ist schwer löslich auch in siedendem Methanol, setzt sich in kaum gefärbten, körnigen Kriställchen daraus ab und schmilzt bei 178°.

$C_{22}H_{16}O_4$	Ber.	C 76,73	H 4,64
	Gef.	» 76,88	» 4,68

Das Natriumsalz der Säure, gewonnen durch zweistündiges Erwärmen von 0,35 g des Esters mit 5 ccm Methanol + 5 ccm n/1-Natronlauge, kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln, die *Säure* selbst aus Methanol in gelblichen Nadeln vom Schmp. 261°.

$C_{20}H_{12}O_4$	Ber.	C 75,94	H 3,83
	Gef.	» 75,88	» 3,95

[9]) v. Kostanecki u. Weber, B. 26, 2907 (1895); Canter, C. 1931, II, 2611; Chakravati, C. 1936, I, 71. Den Schmp. seines Diacet-derivates fanden wir wie Canter bei 126—127°.

Über ihren Schmp. erhitzt, spaltet sie CO_2 ab und verwandelt sich in *4-Phenyl-7,8-benzocumarin*[9a]). Präparativ gewinnt man letzteres besser aus α-Naphtol und Benzoylessigester nach dem Verfahren von Bargellini (Ausbeute etwa 60% d. Th.). Es kristallisiert aus heißem Methanol in langen, farblosen Nadeln vom Schmp. 127°, deren Lösung in conc. Schwefelsäure lebhaft grün fluoresciert.

$C_{19}H_{12}O_2$	Ber.	C 83,80	H 4,44
	Gef.	» 83,73	» 4,54

b) 4-(4'-Methoxyphenyl)-cumarin-3-carbonsäure-ester aus 4-Methoxy-benzoyl-malonsäure-diäthylester.

1. *4-(4'-Methoxyphenyl)-7-oxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester.* 2,9 g p-Anisoyl-malonester und 1,1 g Resorcin (je 0,01 Mol) gaben nach dem Verfahren von Bargellini 1,6 g des rohen Kondensationsproduktes. Es war nicht einheitlich. Aus seiner Lösung in 16 ccm Methanol kristallisierten beim Erkalten weiße Flocken von *4-Anisoyl-umbelliferon*. Aus dem Filtrat davon fällte Wasser seinen *3-Carbonsäure-äthylester* als langsam erstarrendes Öl, das aus verd. Methanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 177° herauskam.

$C_{19}H_{16}O_6$	Ber.	C 67,05	H 4,74
	Gef.	» 67,25	» 4,80

Eisen-III-chlorid-reaktion tiefgrün. Conc. Schwefelsäure löst ihn orangegelb.

Seine *Benzoylverbindung* kristallisiert aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 133°.

$C_{26}H_{20}O_7$	Ber.	C 70,27	H 4,55
	Gef.	» 70,16	» 4,78

Übergießt man den Ester mit etwas mehr als der berechneten Menge 2n-Natronlauge, so verflüssigt er sich zunächst, um bald wieder zu einer festen, gelben Masse zu erstarren, die bei gelindem Erwärmen klar in Lösung geht. Salzsäure fällt daraus *4-(4'-Methoxy-phenyl)-7-oxy-cumarin-3-carbonsäure*, die aus heißem Wasser mit 1 Mol H_2O in farblosen Blättchen herauskommt. Sie schmelzen rasch erhitzt bei 146—148° unter starkem Schäumen, erstarren dann wieder, um sich bei 198—199° erneut zu verflüssigen und unter Abgabe von CO_2 in das bereits von Bargellini beschriebene[10]), bei 262° schmelzende *4-(4'-Methoxyphenyl)-umbelliferon* überzugehen.

$C_{17}H_{12}O_6 \cdot H_2O$	Ber.	C 61,81	H 4,28
	Gef.	» 61,93	» 4,44

2. Pyrogallol und Phloroglucin lieferten mit 4-Methoxybenzoyl-malonester nach Bargellini nur die entsprechenden decarboxylierten Cumarine in mäßiger Ausbeute. Aus ersterem entstand *4-(4'-Methoxy-phenyl)-7,8-dioxy-cumarin (4-Anisoyl-daphnetin)*. Es wurde aus dem öligen Rohprodukt der Kondensation durch Verreiben mit Benzol isoliert und kristallisierte aus schwach verd. Methanol in zu Sternen vereinigten Nadeln vom Schmp. 207°, die 1 Mol H_2O enthielten, mit Eisen-III-chlorid eine tiefgrüne Färbung und mit 2n-Natronlauge eine blutrote Lösung gaben.

$C_{16}H_{12}O_5 \cdot H_2O$	Ber.	C 63,56	H 4,67	H_2O 5,97
	Gef.	» 63,44	» 4,69	» 6,06

Letzteres führte zu dem schon lange bekannten *4-Anisoyl-5,7-dioxy-cumarin* vom Schmp. 256° [11]).

[9a]) Die im Beilsteinband XVII/(217) als 4-Phenyl-7,8-benzocumarin angeführte Verbindung vom Schmp. 153° dürfte mit dem 7,8-Benzoflavon vom Schmp. 154° identisch sein.

[10]) C. **1911**, I, 750.

[11]) Bargellini, C **1911**, I, 753; Sonn, B. **51**, 825 (1918).

c) 4-(4'-Nitrophenyl)-cumarin-3-carbonsäure-ester.

1. *4-(4'-Nitrophenyl)-7-oxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester.* Der Ester bildet sich bei allen drei Darstellungsverfahren in gleich guter Ausbeute (75—80% d. Th.). Er kristallisiert aus Methanol in breiten, gelblichen Nadeln vom Schmp. 191°, wird sowohl von 2n-Natriumcarbonatlauge wie von conc. Schwefelsäure leicht mit gelber Farbe aufgenommen und gibt eine grüne Eisen-III-chlorid-reaktion.

$C_{18}H_{13}O_7N$ Ber. N 3,94 Gef. N 3,91

Sein *Benzoyl-derivat* kristallisiert aus Methanol in derben Nadeln, die bei 157° schmelzen.

$C_{25}H_{17}O_8N$	Ber.	C 65,36	H 3,74	N 3,05
	Gef.	» 65,18	» 3,68	» 3,16

Erwärmt man den Ester einige Minuten mit 2n-Natronlauge schwach auf dem Wasserbad, so fällt Salzsäure aus der lebhaft roten Lösung nach dem Erkalten *4-(4'-Nitrophenyl)-7-oxy-cumarin-3-carbonsäure.* Sie scheidet sich aus sehr verd. Methanol in feinen, gelblichweißen Nadeln ab, die sich oberhalb 320° unter Verkohlung zersetzen, ohne vorher zu schmelzen.

$C_{16}H_9O_7N$	Ber.	C 58,73	H 2,78	N 4,28
	Gef.	» 58,55	» 2,89	» 4,30

4-(4'-Nitrophenyl)-7-methoxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester entsteht aus dem Oxyester durch Methylieren mit ätherischer Diazomethanlösung. Er fällt dabei in gelblichen Flocken aus, ist schwer löslich in Methanol und schmilzt nach dem Umkristallisieren daraus bei 172°.

$C_{19}H_{15}O_7N$	Ber.	C 61,79	H 4,09
	Gef.	» 61,50	» 4,26

Die zugehörige *Säure* gewannen wir durch mehrstündiges Erwärmen von 1 g (0,003 Mol) des Esters mit 5 ccm Methanol + 5 ccm n/1-Natronlauge. Dabei färbte die Lösung sich dunkelbraun. Das aus ihr gefällte Rohprodukt war durch eine nur schwer zu entfernende Verunreinigung violett gefärbt. Nachher kristallisierte die Säure aus Methanol in derben Nadeln vom Schmp. 231°.

$C_{17}H_{11}O_7N$	Ber.	C 59,82	H 3,25	N 4,10
	Gef.	» 59,63	» 3,41	» 4.19

4-(4'-Nitrophenyl)-umbelliferon entsteht weder als Nebenprodukt bei der Darstellung seines 3-Carbonsäure-äthylesters noch bei der thermischen Zersetzung dieser Säure, dagegen in fast theoretischer Ausbeute, wenn man 4-Nitrobenzoylacetessigester nach Bargellini mit Resorcin kondensiert. Es ist kaum löslich in Wasser, Äther, Essigester, Benzol, schwer in Chloroform, Eisessig, Aceton, Methanol, gut in heißem Nitrobenzol, aus dem es als bräunliches Kristallpulver ausfällt. 2n-Natronlauge löst es mit brauner, Schwefelsäure mit gelber Farbe. Es zersetzt sich ohne festen Schmp. oberhalb 360° unter Dunkelfärbung.

$C_{15}H_9O_5N$ Ber. N 4,95 Gef. N 5,12

2. *4-(4'-Nitrophenyl)-5-methyl-7-oxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester* erhielten wir aus Orcin und 4-Nitrobenzoyl-malonester nach Bargellini in einer Ausbeute von etwa 45% d. Th. Er kristallisiert aus Methanol in gelben, derben Nadeln, die sich von 245° an allmählich zersetzen. Eisen-III-chlorid-reaktion grün, Lösung in warmer 2n-Natronlauge rot.

$C_{19}H_{15}O_7N$ Ber. N 3,79 Gef. N 4,13

4-(4'-Nitrophenyl)-5-methyl-umbelliferon, in quantitativer Ausbeute aus Orcin und p-Nitrobenzoylacetessigester darstellbar, kommt aus Methanol in langen, faserigen Nadeln heraus. Sie zersetzen sich oberhalb 260°, um bei 290° zusammenzuschmelzen.

$C_{16}H_{11}O_5N$ Ber. N 4,71 Gef. N 4,62

3. *Das Isomere mit 6-ständigem Methyl* (aus 2,4-Dioxy-toluol) kristallisiert aus Alkohol in rhombischen gelben Tafeln vom Schmp. 232°. Eisen-III-chlorid-reaktion gelbgrün.

$C_{19}H_{15}O_7N$ Ber. N 3,79 Gef. N 3,82

4. *4-(4'-Nitrophenyl)-7,8-dioxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester:* (aus 4-Nitrobenzoyl-malonester und Pyrogallol nach Bargellini; Ausbeute etwa 75% d. Th.) kristallisiert aus verd. Methanol in gelblichen Nadeln vom Schmp. 205°. Von 2n-Natronlauge wird er mit blutroter Farbe gelöst. Eisen-III-chlorid-reaktion tiefgrün.

$C_{18}H_{13}O_8N$ Ber. C 58,22 H 3,53 N 3,77
Gef. » 57,91 » 3,52 » 3,80

Das zugehörige Cumarin, *4-Nitrophenyl-daphnetin* (aus 4-Nitrobenzoyl-acetessigester und Pyrogallol nach v. Pechmann-Duisberg), kristallisiert aus Alkohol mit einem Mol Wasser in verfilzten gelben Nädelchen, die bei 278° unter Zers. schmelzen.

$C_{15}H_9O_6N \cdot H_2O$ Ber. C 56,83 H 3,50 N 4,47
Gef. » 56,81 » 3,59 » 4,43

5. *4-(4'-Nitrophenyl)-6,7-dioxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester* (aus 4-Nitrobenzoyl-malonester und Oxyhydrochinon-triacetat nach Bargellini; Ausbeute 70% d. Th.) kommt aus heißem Methanol in faserartigen gelben Nadeln vom Schmp. 234° heraus. Lösung in Natron- oder warmer Sodalauge tiefrot. Eisen-III-chlorid-reaktion tief braungrün.

$C_{18}H_{13}O_8N$ Ber. N 3,77 Gef. N 3,86

4-(4'-Nitrophenyl)-aesculetin (aus 4-Nitrobenzoyl-acetessigester und Oxyhydrochinon-triacetat nach Bargellini; Ausbeute beinahe 100% d. Th.) löst sich auch in der Wärme nur schwer in Methanol, leichter in heißem Nitrobenzol, aus dem es sich als lebhaft gelbes Pulver abscheidet. Es zersetzt sich oberhalb 310°.

$C_{15}H_9O_6N$ Ber. N 4,68 Gef. N 4,73

6. *4-(4'-Nitrophenyl)-5,7-dioxy-cumarin.* 4-Nitrobenzoyl-malonester und Phloroglucin reagieren nur in conc. Schwefelsäure auf dem siedenden Wasserbad miteinander und dann unter Decarboxylierung. Das Cumarin löst sich gut in Methanol oder Alkohol, kristallisiert daraus nach Wasserzusatz in gelben Nädelchen und zersetzt sich, ohne eigentlich zu schmelzen, oberhalb 260°. Ausbeute 40—45% d. Th., bei der Darstellung aus 4-Nitrobenzoyl-acetessigester nach Bargellini fast quantitativ.

$C_{15}H_9O_6N$ Ber. N 4,68 Gef. N 4,71

7. *4-(4'-Nitrophenyl)-7,8-benzo-cumarin-3-carbonsäure-äthylester* bildet sich aus 4-Nitrobenzoyl-malonester und α-Naphtol nach Bargellini in einer Ausbeute von 30—35% der Th. Er setzt sich aus Methanol in derben, kaum gefärbten Kristallen ab, die mit conc. Schwefelsäure eine orangegelbe Lösung geben, und schmilzt bei 153°.

$C_{22}H_{15}O_6N$ Ber. N 3,60 Gef. N 3,89

4-(4'-Nitrophenyl)-7,8-benzo-cumarin aus p-Nitrobenzoyl-acetessigester und α-Naphtol in theoretischer Ausbeute gewonnen, schmilzt nach Umkristallisation aus Benzol bei 222°. Die derben, körnigen Kristalle sind leicht grün gefärbt.

$C_{19}H_{11}O_4N$ Ber. N 4,41 Gef. N 4,50

d) Phenacetyl-malonester und Resorcin.

Phenacetyl-malonester lieferte uns mit Resorcin bei mehrfach wiederholten Ansätzen nach v. Pechmann-Duisberg immer nur den schon seit langem bekannten *1,3-Dioxy-naphthalin-2-carbonsäure-äthylester*[12]), dagegen nach Bargellini 12% d. Th., nach Borsche und Niemann 16% d. Th. an dem ebenfalls schon bekannten *4-Benzyl-umbelliferon*[13]). Es kristallisiert aus Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmp. 212°, löst sich in Natronlauge gelb und zeigt in beiden Fällen bei starker Verdünnung lebhafte blaue Fluoreszenz. Eisen-III-chloridreaktion tiefgrün.

$C_{16}H_{12}O_3$ Ber. C 76,16 H 4,80
Gef. » 76,04 » 4,80

IV. 1'-Oxo-2',3'(3,4)-indeno-cumarine (IV)

1'-Oxo-2',3'(3,4)-indeno-cumarine erhielten wir aus 4-Phenyl-cumarin-3-carbonsäuren oder ihren Estern in den meisten Fällen nicht als solche, sondern in Form der zu ihnen gehörenden „Ortho-ester" (VII). Bei ihrer Darstellung verfuhren wir folgendermaßen:

Die Phenyl-cumarin-3-carbonsäure-ester wurden mit conc. Schwefelsäure (auf 1 g 10—15 ccm) etwa 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei bildete sich eine tief schwarzbraun gefärbte Lösung, die nach dem Erkalten auf Eis gegossen das Reaktionsprodukt in braunen Flocken abschied. Nach dem Absaugen und Auswaschen trockneten sie zu glasigen Brocken ein. Sie wurden pulverisiert, mit wenig Methanol ausgekocht und dann mit Methanol (50 ccm auf 1 g) aus der Hülse extrahiert. Aus dem Filtrat kristallisierten die Stoffe gewöhnlich schon in reinem Zustande aus. Die Ausbeute daran betrug in der Regel etwa 60% des Ausgangsmaterials[14]).

Auch nach dem Umkristallisieren zeigten die Stoffe meist keinen scharfen Schmp. Von etwa 220° ab begannen sie sich langsam zu zersetzen, bei 300° zusammenzusintern und sich dunkel zu färben, um kurz darauf ziemlich plötzlich zusammenzufließen. Dieser Punkt ist der von uns angegebene Schmp. Zur Analyse wurden sie bei 75° i. V. getrocknet. Bei höherer Temperatur verloren sie in drei verschiedenen Fällen dauernd an Gewicht, während sich gleichzeitig an kühleren Stellen der Apparatur festhaftende amorphe Beschläge absetzten. Für die C, H-Bestimmungen werden sie am besten mit CuO-Pulver gemischt, da sonst die Ergebnisse leicht zu niedrig ausfallen.

1. *Stoff* $C_{48}H_{26}O_{13}$ *aus 4-Phenyl-7-oxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester* (VII). Er kristallisiert aus Methanol in mikroskopisch kleinen, orangeroten Nadeln, die bei etwa 340° sintern und bei 360° schmelzen. Sie lösen sich sehr schwer in Cyclo-

[12]) Metzner, A. 298, 383 (1898).
[13]) Sonn, B. 66, 1518 (1933).
[14]) Die *Ester der 4-(4'-Methoxy-phenyl)-cumarin-3-carbonsäuren* und *der 4-(4'-Nitrophenyl)-cumarin-3-carbonsäuren* geben auch bei längerem Erhitzen mit conc. Schwefelsäure keine farbigen Umwandlungsprodukte.

hexan, Benzol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, schwer in Methanol, Alkohol, Aceton, Essigester, Eisessig, leicht in Pyridin mit rotgelber, in heißem Anilin mit roter Farbe. Spielend leicht werden sie aufgenommen mit leuchtend roter Farbe und roter Fluoreszenz von Ammoniakwasser, wäßrigem Pyridin, 2n-Natronlauge und 2n-Natriumcarbonat, doch schlägt die Farbe der letzten beiden Lösungen beim Aufkochen in ein tiefes Blau um.

$C_{48}H_{26}O_{13}$	Ber.	C 71,11	H 3,23
	Gef.	» 70,80	» 3,34

Tri-acetyl-derivat. Wenn man den Stoff $C_{48}H_{26}O_{13}$ einige Minuten mit einer zu seiner Lösung hinreichenden Menge Essigsäure-anhydrid kocht, kristallisieren beim Erkalten gelbe Nadeln vom Schmp. 270—272° aus. Sie lösen sich in der Wärme mäßig leicht in Alkohol, Aceton und Pyridin, gut in kochendem Eisessig, in wäßrigem Ammoniak erst in der Siedehitze unter Entacetylierung (Farbenwechsel der Lösung von Gelb nach Rot).

$C_{54}H_{32}O_{16}$	Ber.	C 69,21	H 3,45
	Gef.	» 68,82	» 3,62

Der *Trimethyläther* wird aus 4-Phenyl-7-methoxy-cumarin-3-carbonsäure-ester auf demselben Wege wie der nicht methylierte Stoff gewonnen. Er kristallisiert aus Methanol in leuchtend gelben Nädelchen vom Schmp. 268—270°, löst sich in Pyridin mit gelber, in kochender 2n-Natronlauge allmählich mit weinroter Farbe aber nicht in Natriumkarbonatlösung.

$C_{51}H_{32}O_{13}$	Ber.	C 71,82	H 3,78
	Gef.	» 72,01	» 3,74

Derselbe Stoff entsteht in ziemlich heftiger Reaktion, wenn man 4-Phenyl-7-methoxy-cumarin-3-carbon*säure* mit Phosphoroxychlorid 2—3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Dabei bildet sich eine klare dunkelgrüne Lösung, die beim Verrühren mit Eis einen olivgrünen Niederschlag liefert. Er behielt auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol diese Farbe, sublimierte aber bei vorsichtigem Erhitzen im Koflerschen Mikro-Schmelzpunktsbestimmungs-Apparat in gelben, bei 269—271° schmelzenden Nadeln.

$C_{51}H_{32}O_{13}$	Ber.	C 71,82	H 3,78
	Gef.	» 71,84	» 3,84

2. *Stoff* $C_{48}H_{20}O_{10}(OH)_6$ *aus 4-Phenyl-7,8-dioxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester.* Er kristallisiert aus Methanol in chromtrioxyd-farbigen breiten Nädelchen vom Schmp. 317—318° und löst sich in wasserhaltigem Pyridin mit tiefvioletter Farbe. Seine gelbe Lösung in Methanol färbt sich auf Zusatz von Alkalien ebenfalls violett und scheidet nach einiger Zeit dunkelviolette Flocken (einer Alkaliverbindung?) ab.

$C_{48}H_{26}O_{16}$	Ber.	C 67,13	H 3,05
	Gef.	» 67,23; 67,00; 67,25; 67,17	» 3,38; 3,39; 3,42; 3,45

Bei einem bisher nicht reproduzierbaren Ansatz zur Darstellung dieses Stoffes erhielten wir statt seiner eine Verbindung, die aus Eisessig in braunen Nädelchen herauskam, bei 312° schmolz und bei der Analyse auf die Formel des *7,8-Dioxy-1'-oxo-2',3'(3,4)-indeno-cumarins* mit 1 Mol Essigsäure stimmende Werte ergab:

$C_{18}H_{12}O_7$	Ber.	C 63,51	H 3,56
	Gef.	» 63,45; 63,96	» 3,52; 3,55

Triacetyl-derivat. Aus einer Lösung des Stoffes $C_{48}H_{26}O_{16}$ in Acetanhydrid, die 5 Min. gekocht hatte, setzten sich beim Erkalten nebeneinander hellgelbe rhombische Blättchen (a) und orangefarbene Prismen (b) ab. Beide schmolzen gleichzeitig bei 268—270° und hatten die gleiche Zusammensetzung.

$C_{54}H_{32}O_{19}$	Ber.	C 65,84	H 3,28
	Gef.	» a) 65,51; b) 65,46	» a) 3,58; b) 3,64

Ihre orangegelbe Lösung in warmem Pyridin färbt sich auf Zusatz von Wasser tiefrot, beim Durchschütteln mit Sodalösung intensiv violett. Beim Erwärmen mit 2n-Natronlauge gibt sie einen blauschwarzen Niederschlag.

3. Der *Stoff* $C_{48}H_{20}O_{10}(OH)_6$ *aus 4-Phenyl-6,7-dioxy-cumarin-3-carbonsäure-äthylester* setzt sich aus heißem Methanol als ziegelrotes Kristallpulver ab, das oberhalb 350° schmilzt. Seine Löslichkeitsverhältnisse und Farbenreaktionen gleichen denen des 7,8-Dioxy-isomeren,

$C_{48}H_{22}O_{16}$	Ber.	C 67,13	H 3,05
	Gef.	» 67,12; 67,19	» 3,01; 3,00

doch liefert er beim Kochen mit Acetanhydrid ein *Hexa-acetyl-derivat* in goldgelben glänzenden Schuppen, die sich erst bei sehr hoher Temperatur ohne scharfen Schmp. zersetzen.

$C_{60}H_{38}O_{22}$	Ber.	C 64,84	H 3,54
	Gef.	» 64,37	» 3,54

4. *Stoff* $C_{60}H_{32}O_{10}$ *aus 4-Phenyl-7,8-benzo-cumarin-3-carbonsäure-äthylester.* Er bildet ein eigelbes Pulver, das nach vorherigem Erweichen bei 290—292° schmilzt und löst sich schwer in Benzol und Chloroform, mäßig leicht in Methanol und Pyridin, gut in heißem Eisessig, Essigsäure-anhydrid und Anisol. Schüttelt man seine Lösung in Pyridin mit 2n-Natronlauge, so färbt sich die Flüssigkeit tiefblau. Beim Kochen damit löst er sich glatt mit der gleichen Farbe.

$C_{60}H_{32}O_{10}$	Ber.	C 78,93	H 3,75
	Gef.	» 79,49	» 3,58

Läßt man die Lösung des Stoffes $C_{60}H_{32}O_{10}$ in Acetanhydrid einige Minuten sieden, so setzen sich aus ihr beim Erkalten orangerote Nadeln von *7,8-Benzo-3,4-(1'-oxo-indeno-2',3')-cumarin* (analog IV) ab, die bei 292—293° schmelzen:

$C_{20}H_{10}O_3$	Ber.	C 80,52	H 3,38
	Gef.	» 80,28	» 3,57

Von dem fast bei der gleichen Temperatur schmelzenden Ausgangsmaterial unterscheidet er sich außer durch seine Zusammensetzung und seine Kristallisationsfähigkeit auch durch seine Unempfindlichkeit gegen heiße 2n-Natronlauge.

Den *Farbwerken Höchst a. M. vorm. Meister, Lucius und Brüning*, insbesondere den Herren Dr. Ehrhart und Dr. Greune, sind wir für ihre großzügige Hilfe, durch die sie uns den durch materielle Schwierigkeiten verschiedenster Art gefährdeten Abschluß der vorliegenden Untersuchung ermöglichten, zu sehr großem Dank verpflichtet.

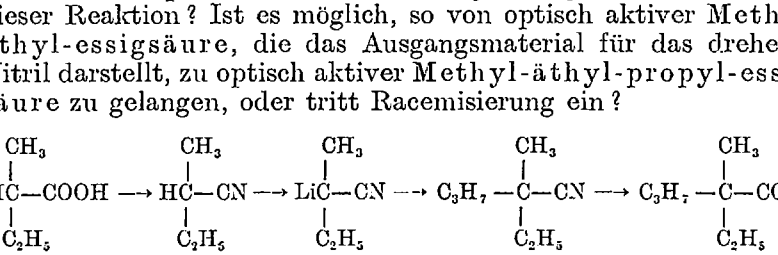
(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut
der Universität Tübingen)

Über die Metallierung von optisch aktivem Methyl-äthyl-acetonitril

Von *Manfred Heintzeler*

(Eingelaufen am 14. März 1950)

Anläßlich von Versuchen, nach dem von K. Ziegler und H. Ohlinger[1]) entwickelten Verfahren der Metallierung und Alkylierung von Nitrilen aus Methyl-äthyl-acetonitril das noch nicht beschriebene Methyl-äthyl-propyl-acetonitril und daraus die freie Säure[2]) herzustellen, erhob sich die Frage: Wie verhält sich optisch aktives Methyl-äthyl-acetonitril bei dieser Reaktion? Ist es möglich, so von optisch aktiver Methyl-äthyl-essigsäure, die das Ausgangsmaterial für das drehende Nitril darstellt, zu optisch aktiver Methyl-äthyl-propyl-essigsäure zu gelangen, oder tritt Racemisierung ein?



Zur Gewinnung des sec. Butylcyanids aus Methyl-äthyl-essigsäure wurde der übliche über Chlorid und Amid führende Weg eingeschlagen; für die Amidierung wurde ein neues Verfahren ausgearbeitet, bei dem jede Racemisierungsgefahr ausgeschlossen und die Möglichkeit zu einer schnellen Abtrennung vom mitentstehenden Ammonchlorid gegeben ist. Bei der sonst üblichen Umsetzung des Chlorids mit conc. wäßrigem Ammoniak[3]) sind diese beiden Forderungen nicht erfüllt und auch die von J. Kenyon, H. Phillips und V. P. Pittman[4]) durchgeführte Amidierung mit Ammoncarbonat in Äther schien mir nicht die ideale Methode zu sein.

[1]) A. 495, 84 (1932).

[2]) Bereits beschriebene, aber wenig einladende Synthesen: Haller, Bauer, C. r. 148, 130 (1909); B. E. Hudson jr. und Ch. R. Hauser, Am. Soc. 62, 2457 (1940); J. G. Aston und Mitarb., Am. Soc. 64, 300 (1942); über eine mögliche Grignardierung und Carbonisierung von 3-Methyl-3-chlor-hexan s. F. C. Whitmore und D. E. Badertscher, Am. Soc. 55I, 1559 (1933).

[3]) R. Scheuble und E. Loebl, M. 25, 1089, 1097 (1904).

[4]) Chem. Soc. 1935, II, 1080.

Dagegen brachte die Umsetzung des Chlorids mit gasförmigem Ammoniak in Tetrachlorkohlenstoff den gewünschten Erfolg. Verlust an Drehvermögen ist hierbei nicht zu befürchten und wurde auch nie beobachtet. Durch Erhitzen mit Phosphorpentoxyd wurde aus dem Amid in bekannter Weise das Nitril erhalten.

Nach Erprobung des Verfahrens an inaktivem Material wurde nunmehr in mehreren Ansätzen optisch aktives Methyl-äthyl-acetonitril mit Lithium-diäthylamid metalliert und mit n-Propylbromid in Methyl-äthyl-propyl-acetonitril oder 3-Methyl-n-hexylcyanid (3) übergeführt, das sich stets als optisch völlig inaktiv erwies.

Da nun an die Möglichkeit zu denken war, daß die optische Aktivität bei der augenblicklich verlaufenden Metallierung erhalten geblieben und erst bei der langsamer stattfindenden Alkylierung eingetreten war, wurde in einem weiteren Versuch die Lithiumverbindung des Nitrils wieder hydrolysiert. Da diese Hydrolyse sicher nicht langsamer verläuft als die Metallierung, konnte erwartet werden, daß das Drehvermögen bei ihr sicher nicht verlorengeht, wenn es vorher bei der Metallierung bestehen bleibt. Es zeigte sich, daß das aus dem Versuch zurückgewonnene Nitril seine optische Aktivität restlos verloren hatte, woraus sich mit ziemlicher Sicherheit ergibt, daß die Racemisierung schon bei der Metallierung eingetreten war.

Es schien wissenswert festzustellen, unter welchen Bedingungen das Nitril sonst noch racemisiert werden kann. Die hierzu angestellten Versuche zeigten, daß die Konfiguration um das asymmetrische Kohlenstoffatom eine sehr stabile ist. Methanolische Kalilauge und Natrium-methylat-Lösung in der Kälte, conc. wäßrig-alkoholisches Ammoniak bei 100° blieben ohne Einwirkung, nur Erhitzen mit conc. Natrium-methylat-Lösung auf 100° führte zum Verschwinden der optischen Aktivität.

Das in der Literatur noch nicht beschriebene Methyl-äthyl-propyl-acetonitril ist eine campherähnlich riechende Flüssigkeit. Durch Kochen mit amylalkoholischer Kalilauge ließ sich das Nitril zur Methyl-äthyl-propyl-essigsäure verseifen.

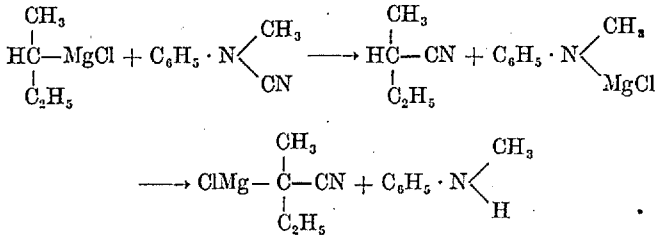
Zum Schluß sei noch auf eine Möglichkeit hingewiesen, die es vielleicht erlaubt, ausgehend vom sec. Butylchlorid unter Umgehung der Zwischenstufen der Butan-2-carbonsäure und deren Nitril in einem Reaktionsgang direkt zum 3-Methyl-hexylcyanid (3) zu gelangen[5])[6]). Vor einiger Zeit teilte P. Jungmann[7]) eine neue Methode mit zur Darstellung von Nitrilen durch Umsetzung von metallorganischen Verbindungen mit N-Methyl-cyananilid. Auf vorliegenden Fall

[5]) Aus äußeren Gründen ist es mir selbst nicht mehr möglich, entsprechende Versuche durchzuführen.

[6]) Ein direkter Austausch des am sec. Kohlenstoff gebundenen Chlors gegen die Nitrilgruppe oder Jod (mit Natriumjodid in Aceton) gelang nicht.

[7]) Vortragsreferat, Z. Ang. Chem. 60 **A**, 72 (1948).

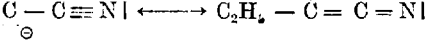
übertragen bildet sich so aus sec. Butylmagnesiumchlorid sec. Butylcyanid und die MgCl-Verbindung von Methyl-anilin. Damit liegen nun aber bereits



dieselben Verhältnisse wie bei der Ziegler'schen Metallierungsmethode[1]) vor, und es ist zu erwarten, daß das sec. Amin den MgCl-Rest auf das Nitril überträgt, das sich dann wie dort alkylieren läßt.

Diskussion der Ergebnisse

Die Erwartung, daß bei der Metallierung des optisch aktiven Nitrils das Drehvermögen erhalten bleibt, stützt sich auf die Überlegung, daß der Wasserstoff sich vom asymmetrischen Kohlenstoffatom als Proton ablöst und das bindende Elektronenpaar am Kohlenstoff zurückläßt, wo es nach den seitherigen Anschauungen die Rolle des vierten Substituenten übernehmend für die Erhaltung der Konfiguration sorgt. Dem widerspricht nun das Ergebnis des Versuchs, der zu völliger Racemisierung führte. Dieser Befund ist dahingehend zu deuten, daß in dem metallierten Nitril eine salzartige Verbindung vorliegt, in der dem Lithium-kation der negativ geladene organische Rest gegenübersteht; in diesem haftet das nach Ablösung des Protons zurückbleibende Elektronendublett nicht starr am Kohlenstoff, sondern tritt in Wechselwirkung mit den Elektronen der Nitrilgruppe; es bildet sich ein mesomeres Anion aus, das durch folgende Grenzformeln beschrieben werden kann:



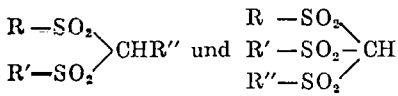
Es ist einleuchtend, daß hierbei die Asymmetrie des Kohlenstoffatoms nicht gewahrt bleibt, und Racemisation eintritt.

Dieser Befund ist nicht ohne Parallele: Vor kurzem zeigte W. Theilacker[8]), daß optisch aktive Nitroverbindungen bei Salzbildung ihr Drehvermögen verlieren; daß optisch aktive Carbonylverbindungen durch in geeigneter Form einwirkendes Alkali Enolate bilden und dabei racemisiert werden, sofern Carbonylgruppe und

[8]) Vortragsreferat, Z. Ang. Chem. 59 **A**, 175 (1947).

Asymmetriezentrum direkt benachbart sind, ist schon lange bekannt. In all diesen Fällen liegen salzartige Verbindungen vor, denen weder die Struktur eines echten Carbeniats noch die der entsprechenden tautomeren Form zukommt, sondern die eines Anions, in dem Mesomerie zwischen den möglichen Grenzformeln herrscht.

Nachdem nun die Struktur der genannten metallierten Verbindungen beschrieben und in Zusammenhang mit der Racemisation gebracht wurde, sei noch kurz die Frage erörtert, ob in der Mesomerie des Anions tatsächlich die Ursache der Racemisierung geschen werden kann; wäre sie das Entscheidende, dann müßte beim Fehlen einer Mesomerie durch das starr am asymmetrischen Kohlenstoffatom haftende einsame Elektronenpaar die Konfiguration erhalten werden. Diese Frage wurde von verschiedenen Autoren[9]) an optisch aktiven Verbindungen untersucht, welche die nicht mesomeriefähige, aber stark protonenlockernde Sulfogruppe enthalten, die also leicht Metallverbindungen, ja sogar echte Salze ohne mesomeres Anion bilden. Es wurde stets leichte Racemisierbarkeit gefunden, und Verbindungen vom Typus



die starke Säuren darstellen, ließen sich überhaupt noch nie in Antipoden spalten [10]).

Daraus kann geschlossen werden, daß das freie Ion $R_3C|^{\ominus}$ überhaupt nicht optisch stabil sein kann, sondern daß wie in den isosteren Aminen $R_3N|$ fortwährend ein Hindurchschwingen des Kohlenstoffs durch die Ebene der Liganden stattfindet[11]).

Beschreibung der Versuche

1. Optisch aktives Methyl-äthyl-acetonitril

a) *Methyl-äthyl-essigsäure.* Sie wurde aus sec. Butylchlorid über die Grignardverbindung hergestellt[12]) und über das Brucinsalz[13]) gespalten, wobei ich mich aber mit genügend stark drehenden Präparaten begnügte und nicht auf die reinen Antipoden hinarbeitete[14]).

[9]) E. E. Pedersen und K. A. Jensen, Acta Chem. Scand. 2, 651 (1948); dort weitere Schrifttumsangaben.

[10]) D. T. Gibson, Chem. Soc. 1931, 2637; H. Böhme und R. Marx, B. 74, 1667 (1941).

[11]) Vgl. B. Eistert, „Chemismus und Konstitution", 1. Band, S. 64—65; F. Enke Verlag, Stuttgart (1948).

[12]) Nach C. Weygand, „Org. chem. Experimentierkunst", S. 475, Leipzig (1938).

[13]) O. Schütz und W. Marckwald, B. 29, 53 (1896).

[14]) Alle angegebenen Drehwerte sind im 0,5-dm-Rohr ohne Lösungsmittel mit der Natrium-D-Linie gemessene Absolutwerte.

b) *Chlorid.* Aus der Säure und Thionylchlorid, Ausbeute bis zu 90% d. Th., Sdp. 114—116°.

c) *Amid.* In einem Dreihalskolben wird trockener Tetrachlorkohlenstoff unter Kühlung mit Eiswasser gerührt. In die Flüssigkeit wird durch die eine Öffnung trockenes Ammoniak eingeleitet, während durch die andere das in Tetrachlorkohlenstoff gelöste Chlorid eingetropft wird, wobei der Tropftrichter unter dem Flüssigkeitsspiegel enden soll. Es entsteht bald ein feiner, weißer Niederschlag von Amid und Ammonchlorid. Der Strom des in CCl_4 wenig löslichen Ammoniaks wird so eingestellt, daß sein Geruch an der nicht abgedichteten Rührerführung gerade nicht mehr oder nur schwach wahrzunehmen ist, also beide Reaktionspartner in gleichem Maße verbraucht werden. Es soll nicht die Gesamtmenge des Chlorids vorgelegt werden, da sonst die Ausbeute auf etwa 70% d. Th. sinkt, wahrscheinlich infolge Einwirkung von noch nicht umgesetztem Chlorid auf bereits gebildetes Amid. Zum Schluß wird zur Entfernung überschüssigen Ammoniaks durchgelüftet, aufgekocht und durch ein geheiztes Filter filtriert; aus der Lösung kristallisiert sofort schneeweißes Amid vom Schmp. 110—112° aus. Durch nochmaliges Auskochen des Rückstandes und Einengen der Mutterlauge wird eine Ausbeute bis 93% d. Th. erhalten.

d) *Nitril.* Aus dem Amid und der $1^1/_2$fachen Menge Phosphorpentoxyd. Ausbeuten zwischen 75 und 86% d. Th., Sdp. 123—125°.

So wurde aus Methyl-äthyl-essigsäure mit $\alpha^D = +1{,}23°$ [14]) über das Chlorid mit $\alpha^D = +1{,}07°$ das Nitril mit $\alpha^D = +1{,}69°$ gewonnen, aus Säure mit $\alpha^D = -3{,}61°$ Nitril mit $\alpha^D = -4{,}34°$.

2. *Metallierung und Alkylierung des Nitrils*[1])

a) *Methyl-äthyl-propyl-acetonitril.* Von allen Komponenten wurden 0,0915 Mol angewandt. 6,7 g Diäthyl-amin wurden im Eis-Kochsalz-Kältegemisch mit 99,5 ccm 0,92-molarer Phenyl-lithium-Lösung[15]) versetzt, dann wurden 7,6 g Methyl-äthyl-acetonitril, $\alpha^D = +1{,}69°$ zugefügt, anschließend 11,5 g n-Propylbromid. Die Aufarbeitung in üblicher Weise lieferte 10,5 g = 92,2% d. Th. farbloses, campherähnlich riechendes Nitril, das unter 11 mm bei 52—54° überdestillierte und optisch völlig inaktiv war.

b) *Hydrolyse metallierten Nitrils.* 4,6 g Nitril, $\alpha^D = +1{,}08°$, wurden mit 4,1 g Diäthyl-amin und 47,5 ccm 1,18n-Phenyl-lithium-Lösung metalliert und anschließend durch Aufgießen auf 60 ccm 2n-Salzsäure mit Eisstückchen hydrolysiert. Die Aufarbeitung ergab 2,0 g optisch inaktives Nitril.

c) *Einige Konstanten von 3-Methyl-hexylcyanid (3).*

Spec. Gewicht (19°) 0,816

Brechungsindex n_D (19°) 1,4160

Hieraus Molekularrefraktion $R_D = 38{,}53$, ber. 38,841.

3. *Methyl-äthyl-propyl-essigsäure*

8,85 g 3-Methyl-hexylcyanid(3) wurden in 60 ccm Amylalkohol, in dem 12 g Kaliumhydroxyd gelöst waren, unter Rückfluß gekocht, wobei sich deutlich wahrnehmbar Ammoniak entwickelte. Es wurde mehrere Tage bis zur Beendigung der Gasentwicklung gekocht, dazwischen zweimal bereits gebildetes Salz der gesuchten Säure mit Wasser ausgeschüttelt, und die alkoholische Lösung nach Ersatz des Verlustes an Ätzkali weitergekocht. Obwohl zwei Kolben diesem alkalischen Angriff

[15]) Nach G. Wittig, Z. Ang. Chem. 53, 242 (1940).

nicht standhielten, was jedesmal mit Substanzverlust verbunden war, und ausgewechselt werden mußten, wurden aus den wäßrig-alkalischen Extrakten 7,6 g = 74,5 % d. Th. an 3-Methylhexan-carbonsäure (3) gewonnen, die unter 14 mm bei 115,5 bis 116,5° überdestillierten.

0,3215 g 22,3 ccm $n/_{10}$-NaOH
$C_8H_{16}O_2$ Äquival. Ber. 144,1. Gef. 144,2.
Spec. Gewicht (17°) 0,9187
Brechungsindex n_D (17°) 1,4300.
R_D Gef. 40,527, ber. 40,680.

Über den Mechanismus des Abbaus von Silbersalzen von Carbonsäuren zu Alkyl-halogeniden

Von *Manfred Heintzeler*

Die Einwirkung von elementarem Halogen auf Silbersalze von Carbonsäuren wurde schon frühzeitig und mehrfach untersucht, in neuerer Zeit insbesondere von H. Wieland und F. G. Fischer[1]), W. Bockemüller und F. W. Hoffmann[2]), A. Lüttringhaus und D. Schade[3]) und H. und Cl. Hunsdiecker[4])[4a]).

Wieland und Fischer setzten Silbersalze mit Jod um und erhielten zunächst eine Jod und Silber enthaltende Komplexverbindung, die sich thermisch zu dem Ester der Säure mit dem nächst niederen Alkohol zersetzen ließ:

$$2\,R\cdot COOAg + J_2 \longrightarrow [(R\cdot COO)_2Ag]\,J + AgJ$$
$$R\cdot COO\cdot \overset{\downarrow}{R} + AgJ + CO_2;$$

sie richteten dabei ihr Augenmerk auf das Auftreten von freien Radikalen, ohne allerdings Anhaltspunkte dafür zu finden.

Die späteren Forscher dagegen führten die Reaktion mit Chlor oder Brom durch, die in den untersuchten Beispielen von unverzweigten Fettsäuren glatt zu den um 1 Kohlenstoffatom ärmeren Alkylchloriden oder -bromiden führt und eine wertvolle präparative Methode zu deren Gewinnung darstellt:

$$R\cdot COOAg + Br_2 \longrightarrow AgBr + CO_2 + R\cdot Br.$$

Als Nebenprodukte treten stets geringe Mengen freier Carbonsäure, Ester und Halogenierungsprodukte auf.

[1]) A. **446**, 49 (1925).
[2]) A. **519**, 165 (1935).
[3]) B. **74**, 1565 (1941).
[4]) B. **75**, 291 (1942); dort siehe auch ältere Schrifttumsangaben.
[4a]) Anmerkung bei der Korrektur: J. W. H. Oldham, Chem. Soc. **1950**, 100.

Als Zwischenprodukte des Abbaus stellten Bockemüller und Hoffmann die in der Kälte, im Dunkeln und in verdünnten Lösungen einige Zeit haltbaren Acyl-hypohalogenite fest, durch deren Zerfall, der insbesondere durch Wärme und Licht beschleunigt wird, die Alkylhalogenide entstehen:

$$R \cdot COOHal \longrightarrow R \cdot Hal + CO_2.$$

Auch bei der Synthese komplizierter Naturstoffe leistete der Silbersalzabbau schon wertvolle Dienste, so bei der des Adamantans durch V. Prelog und R. Seiwerth[5]) und der des Cantharidins durch K. Ziegler und Mitarbeiter[6]), wobei dieser auch schon die in der folgenden Untersuchung beantwortete Frage nach dem sterischen Ablauf aufwarf.

Die vorliegende Untersuchung beschäftigte sich mit dem Mechanismus dieser Reaktion, mit der Frage, ob der unter Ausstoßung von Kohlendioxyd erfolgende Übergang des Acyl-hypohalogenits in Halogenalkyl sich innerhalb des Moleküls abspielt, oder ob ihm eine Dissoziation in ionische oder radikalische Gebilde vorangeht. Zwar werden die von mir gewählten Reaktionsbedingungen in vielen Fällen wohl kaum eine völlige Ausbildung von Acyl-hypohalogeniten erlauben, sondern eine sehr schnelle Bildung der Halogenalkyle bewirken, doch bleibt die oben aufgeworfene Frage nach dem Auftreten von Ionen oder Radikalen grundsätzlich dieselbe.

Schon eine kritische, in diese Richtung zielende Durchsicht der zitierten Literatur führt zu Gesichtspunkten, die von vornherein das Auftreten freier Radikale wahrscheinlich machen:

Alle Autoren weisen auf den starken Einfluß hin, den das Licht auf diese Reaktion ausübt und der im Falle der Acyl-hypohalogenite in der Auslösung einer Dissoziation in Halogen- und Acyloxyl-Radikale bestehen dürfte, die den weiteren Ablauf der Reaktion bedingen. Dieses leicht Kohlendioxyd verlierende Acyloxyl-Radikal wäre dasselbe, das auch bei der Elektrolye von Carbonsäuren[7]) und beim Zerfall von Diacyl-peroxyden[8]) auftritt. Besteht schon zwischen diesen und den Acyl-hypohalogeniten eine formale Analogie (statt Halogen organischer Säurerest), so zeigen sich auch Parallelen bei den Zersetzungs-Reaktionen, wie z. B. die Entstehung von Benzoesäure-phenylester aus den Benzoyl-Verbindungen beider Körperklassen zeigt:

[5]) B. **74**, 1769 (1941).

[6]) A. **551**, 37, 44 (1942).

[7]) K. Clusius und W. Schanzer, Z. phys. Chem. **192**, 273 (1943); dort siehe die früheren Arbeiten. L. Riccoboni, Gazz. **70**, 748 (1940), der bei der Elektrolyse von Triphenyl-essigsäure Triphenylmethyl-peroxyd fassen konnte.

[8]) H. Wieland und A. Meyer, A. **551**, 249 (1942).

Während die früheren Bearbeiter, die vorwiegend präparative Ziele verfolgten, nur unverzweigte Fettsäuren und Halbester aliphatischer Dicarbonsäuren dem Silbersalz-Abbau unterwarfen und nur bei der Benzoesäure einen andersartigen Verlauf feststellten, wurden von mir ausschließlich verzweigte aliphatische und aromatische Säuren untersucht, deren Abbau stets „anormal", aber parallel dem Verhalten dieser Säuren bei der Elektrolyse[9]) verläuft. Es wurde erwartet, so Einblick in den Mechanismus dieser Reaktion zu gewinnen, der deshalb Mono-, Di- und Triphenyl-essigsäure, Hydrozimtsäure, die vier isomeren Valeriansäuren und Isocapronsäure unterworfen wurden.

Im allgemeinen wurde nach der von Lüttringhaus[3]) angegebenen Vorschrift gearbeitet, d. h. die wasserfreien Silbersalze wurden in Schwefelkohlenstoff oder Tetrachlorkohlenstoff suspendiert in der Kälte mit Brom umgesetzt und die Reaktionsprodukte in freie Säure, Halogenid, Ester- und Bromierungsprodukte zerlegt. In einigen wenigen Fällen wurde mit Chlor, Nitrobenzol als Suspensionsmittel und in der Siedehitze gearbeitet.

Das Endergebnis der Untersuchungen sei gleich vorweggenommen: Beim Abbau der Di- und Triphenyl-essigsäure gelang es, das Auftreten von freien Radikalen nachzuweisen; weiter zeigen alle Säuren derartige Analogien zu den Befunden bei ihrer Elektrolyse[9]), für die bekanntlich von K. Clusius und seinen Mitarbeitern[7]) ein radikalischer Reaktionsmechanismus nachgewiesen wurde, so daß ein solcher mit ziemlicher Sicherheit auch hier für erwiesen gelten kann.

Das maßgebende Zwischenprodukt des Silbersalz-Abbaus wäre demnach das Acyloxyl-Radikal, das durch seine Konstitution und die dadurch bedingte Stabilität den weiteren Reaktionsablauf bestimmt. Demgegenüber dürfte die Wirkung auftretenden atomaren Broms nicht richtunggebend sein und meist als Nebenreaktion zu einer Bromierung führen.

Die Stabilität eines Kohlenstoff-Radikals hängt bekanntlich davon ab, welche Möglichkeiten zur Mesomerie das unpaare Elektron hat, so daß von vornherein die aromatischen Radikale stabiler als die aliphatischen sind, und dies um so mehr, je größer die Zahl der Phenylgruppen[10]) ist, mit denen Konjugation eintreten kann. Auch in der Fettreihe bestehen Unterschiede in der Stabilität, und zwar nimmt diese vom primären über das sekundäre zum tertiären radikalischen Kohlenstoff[11]) zu.

---

[9]) Siehe die Zusammenstellung der Ergebnisse mit Literaturangaben in Fr. Fichter, „Organische Elektrochemie", Verlag Th. Steinkopff, Dresden und Leipzig (1942).

[10]) B. Eistert, „Chemismus und Konstitution", 1. Band, S. 310, F. Enke Verlag, Stuttgart (1948).

[11]) Ebenda S. 327.

Allerdings kann jetzt die Frage erhoben werden, inwieweit die hier betrachteten Verhältnisse, die für Kohlenstoff-Radikale gelten, auf Verbindungen übertragen werden können, in denen an dem fraglichen Kohlenstoff eine Carboxylgruppe haftet, die nunmehr Träger des Radikalzustandes ist, oder mit anderen Worten: Bleibt die Mesomerie der radikalischen Carboxylgruppe auf diese begrenzt, oder wird sie, z. B. in der Phenylessigsäure über die Methylengruppe hinweg, von der Phenylgruppe in die Gesamtmesomerie des Moleküls miteinbezogen? Die bei den aromatischen Säuren gemachten Erfahrungen scheinen eine Bejahung dieser Frage zu rechtfertigen.

Unter diesem Gesichtspunkt seien nun nachfolgend die an den verschiedenen Säuren gewonnenen Ergebnisse mitgeteilt und diskutiert.

Aromatische Säuren

Wie schon erwähnt, wurde als bisher einziger aromatischer Vertreter Silberbenzoat dem Abbau unterworfen[2]), der bei Zimmertemperatur wesentlich anders verläuft als der der Fettsäuren. Neben viel freier und zum Teil bromierter Benzoesäure lieferte er noch bromierten Benzoesäure-phenylester, ein zähes Harz und nur ganz geringe Mengen Brombenzol, dessen Ausbeute sich jedoch durch Ausführung des Versuchs in siedendem Tetrachlorkohlenstoff auf 80% der Theorie steigern ließ.

Dasselbe Bild zeigen im Prinzip auch die von mir untersuchten aromatischen Säuren; man erhält also beim Arbeiten in der Kälte stets viel freie Säure, dazu Ester, deren Bromierungsprodukte und Harz neben wenig Halogenid, und Erhöhung der Halogenidausbeute durch Wärme auf Kosten der übrigen Produkte. Dabei ließ man zweckmäßig das Brom nicht zum Silbersalz tropfen, sondern trug dies in die siedende Bromlösung ein, um Esterbildung zwischen dem Silbersalz und bereits entstandenem Halogenid zu unterbinden.

Die Trennung der Carboxyl- und Phenylgruppe der Benzoesäure durch eine Methylengruppe und der dadurch vollzogene Übergang zur Phenylessigsäure brachte schon eine merkliche Verbesserung: Die Ausbeute an Benzylbromid betrug 20% der Theorie, ungefähr 30% des eingesetzten Säureäquivalents fielen wieder als freie Säure[12]) an, ein kleiner Teil davon also o-Brom-phenylessigsäure. Durch Verseifung des nicht rein isolierten Esters ließen sich Phenylessigsäure[12]), wenig o-Brom-phenylessigsäure und Benzylalkohol erhalten. Beim Arbeiten in der Siedehitze stieg die Ausbeute an Benzylbromid auf nahezu das Doppelte, während die an freier Säure und Bromierungsprodukt fiel.

[12]) Diese Säuren konnten aus dem Abbau nicht mehr ganz rein wiedergewonnen werden; siehe Versuchsteil.

Nach diesem Ergebnis wurde erwartet, durch Verlängerung der Kette um eine weitere Methylengruppe in der Hydrozimtsäure eine Substanz zu finden, die in ihrem Verhalten beim Abbau sich weiter dem rein aliphatischer Säuren nähert, jedoch erfüllte sich diese Hoffnung in keiner Weise, und der Versuchsverlauf blieb undurchsichtig.

Beim Arbeiten in der Kälte wurde überhaupt kein β-Phenäthylbromid erhalten und in der Hitze nur 15% der Theorie, also eine bedeutende Verschlechterung gegenüber den beiden vorangegangenen Säuren. Die sonstigen Reaktionsprodukte waren in beiden Fällen annähernd dieselben: rund 50% des eingesetzten Säureäquivalents fielen wiederum in Form freier Säure an, und zwar die Hauptmenge als Hydrozimtsäure[12]) und ein geringer Teil als deren o- und p-Bromierungsprodukt. Der zähflüssige Neutralteil verriet zwar durch Verseifbarkeit seine Esternatur, doch konnte aus den harzigen Substanzen nichts Definiertes erhalten werden.

Unter der bis jetzt zwar noch nicht bewiesenen Annahme des Auftretens freier Radikale waren aus Di- und Triphenyl-essigsäure die beständigsten Radikale zu erwarten; ja man konnte sicher sein, daß deren durch Zerfall der Acyl-hypohalogenite entstandene Acyloxyl-Radikale eine längere Lebensdauer besitzen würden als die anderen Bruchstücke der Dissoziation, die Bromatome. So müßte der Fall eintreten, daß die durch Decarboxylierung, sofern diese bei der wachsenden Stabilität der Acyloxyl-Radikale hier überhaupt noch stattfinden sollte, entstandenen Di- und Triphenylmethyl-Radikale kein Brom zu ihrer Absättigung mehr vorfinden würden und sich anderweitig stabilisieren müßten.

Aus dieser Überlegung heraus wurde beim Abbau der Diphenylessigsäure die Bromkonzentration durch ganz langsames Eintropfen stets möglichst gering gehalten. Dies führte zu dem Ergebnis, daß das in einer Ausbeute von ungefähr 8% anfallende Benzhydrylbromid 10% Benzhydryl-chlorid enthielt, wie sich durch potentiometrische Titration einwandfrei nachweisen ließ. Da bei dem verwendeten Brom besonders auf Chlorfreiheit geachtet worden war, kann das Chlor nur aus dem Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff stammen, dem es von Diphenylmethyl-Radikalen entrissen wurde. Das Hauptprodukt der Reaktion war wieder Diphenylessigsäure und deren Bromierungsprodukte; dasselbe Säuregemisch lieferte auch die Verseifung des esterartigen Rückstands, dessen schmierige alkoholische Komponente aber nicht identifiziert werden konnte.

Nach all diesen Befunden erschien ein analoger Verlauf bei Triphenylessigsäure unzweifelhaft, und mit dem Auftreten von Triphenylmethyl-Radikal konnte gerechnet werden. Mit dem Ziel, dieses als Trityl-peroxyd abzufangen, wurde während des Abbaus

ein starker Sauerstoffstrom durch die Reaktionsmischung getrieben, und gleichzeitig wurde aus den oben erörterten Gründen die Bromkonzentration extrem gering gehalten. Die Aufarbeitung erfolgte nur durch fraktionierte Kristallisation unter Ausschluß von Wasser, um Hydrolyse von Tritylhalogeniden zu vermeiden.

Auf solche Weise zeigte dieser Versuch ein wesentlich anderes Bild als die bisher untersuchten aromatischen Säuren. Zunächst wurden durch Kristallisation 42% der eingesetzten Triphenylessigsäure schmelzpunktsrein wiedererhalten; Bromierung der freien Säure scheint völlig unterblieben zu sein. Die Suche nach Tritylhalogeniden und Trityl-peroxyd verlief ergebnislos, dafür wurde in 8% Ausbeute Triphenyl-carbinol erhalten. Wider Erwarten bestanden die zuletzt aus der Tetrachlorkohlenstoff-Lösung ausgeschiedenen Substanzen, die zähflüssige, nicht kristallisierende und nicht destillierbare Sirupe darstellten, nicht aus Estern, da sie sich selbst unter energischsten Bedingungen nicht verseifen ließen; dagegen zeigte die Halogenbestimmung, daß sie neben Brom auch noch Chlor enthielten, also das Lösungsmittel auch hier wieder in die Reaktion hineingerissen worden war[13]).

All diese an aromatischen Säuren gewonnenen Befunde lassen sich nun zusammenfassend und zwanglos wie folgt deuten:

Der Verlauf der Reaktion wird bestimmt von dem Acyloxyl-Radikal, das von der Phenylessigsäure über die Diphenyl- zur Triphenyl-essigsäure an Beständigkeit zunimmt und daher in dieser Reihenfolge weniger leicht Kohlendioxyd verliert. Die durch Decarboxylierung entstandenen Radikale (R) sättigen sich mit Brom ab oder, wo dieses fehlt, mit Sauerstoff (Triphenyl-methyl), bzw. mit Chlor aus dem Lösungsmittel (Diphenyl-methyl).

Diese Absättigung kann mit einem Bromatom oder, was wahrscheinlicher ist, mit einem Brommolekül erfolgen, wodurch wiederum atomares Brom gebildet wird, das in der Lage ist, Wasserstoff an sich zu reißen und so neue Kohlenstoff-Radikale (r) zu erzeugen. Ein Teil der beobachteten Bromierungen dürfte durch eine derartige Kettenreaktion zustande kommen, doch kann auch schon durch Acyloxyl-Radikale die Zündung einer solchen Bromierungskette erfolgen, indem das Radikal Wasserstoff an sich reißt und so freie Carbonsäure bildet, während der Wasserstoffdonator zu einem Kohlenstoff-Radikal wird und wie oben weiterreagiert; eine andere Möglichkeit der Bildung von freier Säure liegt in der Einwirkung von Bromwasserstoff, der ja in obigen Ketten stets gebildet wird, auf Silbersalz.

---

[13]) Über ein bei einem Versuch einmal isoliertes Reaktionsprodukt siehe im Versuchsteil auf S. 114.

Folgendes Schema möge diese Vorgänge verdeutlichen:

$$
\begin{array}{lll}
R \cdot COO^* + rH & \longrightarrow & R \cdot COOH + r^* \\
R \cdot COO^* & \longrightarrow & R^* + CO_2 \\
R^* + Br_2 & \longrightarrow & R \cdot Br + Br^* \\
Br^* + rH & \longrightarrow & HBr + r^* \\
r^* + Br_2 & \longrightarrow & r \cdot Br + Br^* \\
R\,(r)^* + Br^* & \longrightarrow & R\,(r) \cdot Br \\
R\,(r)^* + CCl_4 & \longrightarrow & R\,(r) \cdot Cl + {}^*CCl_3 \quad \text{usw.}
\end{array}
$$

Bemerkenswert ist, daß stets nur im Phenylkern, nie in der Seitenkette bromierte Substanzen isoliert werden konnten.

Die hier geschilderten Verhältnisse zeigen deutliche Parallelen zu den von Peroxyden, z. B. Dibenzoyl-peroxyd, katalysierten Bromierungen und zu denen mit N-Brom-succinimid, die sich ebenfalls durch Peroxyde katalysieren lassen[14]) und als Reaktionen des atomaren Broms angesehen werden[15]).

Die Ester dürften ihre Entstehung der Vereinigung von Acyloxyl- und Aryl-Radikalen verdanken oder einem Vorgang analog dem, wie er bei der Zersetzung von Diacyl-peroxyden abläuft und wie folgt formuliert werden könnte:

$$
\begin{array}{lll}
R \cdot COO{-}Br + R^* & \longrightarrow & R \cdot COO{-}R + Br^* \\
R \cdot COO{-}OOC \cdot R + R^* & \longrightarrow & R \cdot COO{-}R + R \cdot COO^*\text{[16])}.
\end{array}
$$

Der andersartige Reaktionsverlauf beim Arbeiten in der Hitze ist so zu erklären, daß durch sie die Acyloxyl-Radikale leichter decarboxyliert werden, wodurch die Ausbeute an dem erwarteten normalen Bromid steigt, zumal wenn das Brom, wie in den untersuchten Fällen, im Überschuß vorhanden ist, während Bromierung als Nebenreaktion und die Bildung von freier Säure und Ester in den Hintergrund gedrängt werden.

Die Rolle des Sauerstoffs beim Versuch mit der Triphenyl-essigsäure ist in einer Hemmung der über Radikalketten verlaufenden Reaktionen, also der Bromierung und der Esterbildung zu erblicken. Die Tatsache, daß kein Trityl-peroxyd gefunden wurde, kann so gedeutet werden, daß das nach K. Ziegler[17]) zunächst gebildete radikalische Primär-peroxyd $R_3C \cdot OO^*$, dem eine hohe Oxydationskraft zukommt, diese tatsächlich entfaltet und dabei zu Triphenyl-carbinol reduziert wird[18]). Diesem Vorgang und anderen denkbaren durch Radikale eingeleiteten Nebenreaktionen dürften im Falle der Triphenyl-essigsäure und auch in den übrigen Versuchen die harzigen, undefinierten Rückstände ihre Entstehung verdanken.

Natürlich werden auch noch andere Faktoren bei diesen Reaktionsabläufen eine Rolle spielen; besonders das ungeklärte Verhalten der Hydrozimtsäure weist darauf

[14]) P. Karrer und W. Ringli, Helv. 30, 863 (1947).

[15]) W. A. Waters, „The Chemistry of Free Radicals", S. 256, Oxford 1948. Vgl. auch D. R. Howton, Am. Soc. 69, 2060 (1947).

[16]) M. S. Kharash, F. Engelmann und W. H. Urry, Am. Soc. 65, 2428 (1943).

[17]) A. 504, 162 (1933); A. 551, 206 (1942).

[18]) H. Wieland und J. Maier, B. 64, 1208 (1931), stellten Triphenylmethylhydroperoxyd dar, das oxydierend wirkt und dabei zur Tritanol reduziert wird.

hin, und im Falle des Trityl-Radikals kann auch an einen sterischen Einfluß gedacht werden, der das große Brom schlecht an das von 3 Phenylresten flankierte Kohlenstoffatom treten läßt[19]). Sodann dürften sich den radikalischen noch ionische Mechanismen überlagern, die das Gesamtbild der zunächst so einfach erscheinenden Reaktion noch mehr komplizieren.

Aliphatische Säuren

Ein von den aromatischen Säuren völlig verschiedenes Bild zeigen die untersuchten aliphatischen Säuren, unter denen das Hauptinteresse der Isovaleriansäure (I), der Methyl-äthyl- (II) und der Trimethyl-essigsäure (III) galt, da der Abbau von n-Valerian- und Isocapronsäure normal verläuft; er lieferte nämlich als Hauptprodukt n-Butyl- (31%), bzw. Isoamyl-bromid (42%), dazu als Nebenprodukte wenig freie Ausgangssäure und n-Valeriansäure-n-butylester, bzw. Isocapronsäure-isoamylester. Die Versuche wurden durchgeführt wie bisher, lediglich wurde der Tetrachlorkohlenstoff durch Schwefelkohlenstoff ersetzt, da dessen Siedepunkt für eine destillatorische Abtrennung der fraglichen Bromide günstiger liegt.

Der Versuchsverlauf der genannten drei Säuren hat viel Gemeinsames und unterscheidet sich stark von dem der unverzweigten aliphatischen Fettsäuren, wie sie von den früheren Autoren in zahlreichen Beispielen untersucht wurden. Die Ergebnisse sind zusammengefaßt folgende: Alle drei Beispiele ergaben an freier unveränderter Ausgangssäure bis zu 15% der eingesetzten Menge, was noch mit dem Verhalten geradkettiger Säuren übereinstimmt. Doch lagen die Ausbeuten an Isobutyl- und sec. Butyl-bromid im besten Fall bei 15% d. Th. während III überhaupt kein tert. Butyl-bromid lieferte, dagegen eine andere, nicht esterartige Substanz (III A) mit campherähnlichem Geruch, die bei 38—41°/11 mm überdestillierte und die neben 26,6% Brom noch 13,5% Sauerstoff enthielt.

Die Hauptabbauprodukte bei diesen drei Säuren waren Ester, aber wie schon die zu hohen Siedepunkte und die größenordnungsmäßig gleichen Zusammensetzungen aller drei Produkte zeigten, konnte es sich nicht um die normalen Ester, z. B. Isovaleriansäure-isobutyl-ester handeln. Sie enthielten alle rund 10% Brom, zu wenig für einen mono-bromierten Ester, und wiesen auch gleichzeitig einen Sauerstoffgehalt auf, der höher als der eines normalen Esters lag. Aus diesen Analysendaten ließen sich keine brauchbaren Formeln ableiten, wodurch die Einheitlichkeit der Produkte sehr in Frage gestellt wird.

Darüber völlige Klarheit zu schaffen, war leider nicht möglich; jedoch so viel konnte sichergestellt werden, daß die fraglichen

[19]) Auch ein orientierender Abbauversuch in der Hitze ergab nur winzige Mengen Trityl-bromid.

Gruppierungen des Moleküls in den alkoholischen Komponenten der gebildeten Ester zu suchen sind, da in allen drei Fällen die Verseifung[20]) völlig unveränderte Ausgangssäure lieferte.

An optisch aktiver Methyl-äthyl-essigsäure ließ sich die Frage nach dem sterischen Ablauf des Abbaus prüfen und beantworten[20a]). Die Versuche wurden mit Chlor in Nitrobenzol durchgeführt, einmal da in diesem Lösungsmittel die Ausbeute an sec. Butyl-chlorid wesentlich höher liegt (bis 74%), und dann weil bessere und schonendere Möglichkeiten zu dessen Isolierung gegeben sind. Unmittelbar nach dem Abbau konnte das Chlorid, frei von hier nicht interessierenden Nebenprodukten, i. V. aus der Reaktionsmischung herausdestilliert werden unter Vermeidung jeglicher Gefahr einer nachträglichen Racemisierung. Zwei Versuche, die mit Säuren von $[\alpha]_{20}^{D} = +5{,}93^0$ und $[\alpha]_{20}^{D} = -10{,}16^0$ durchgeführt wurden, lieferten nicht drehendes sec. Butyl-chlorid und zeigten damit, daß der Silbersalz-Halogenabbau mit dem Verlust optischer Aktivität verbunden ist.

Dieser Befund kann einen wesentlichen Beitrag liefern zur Deutung des ganzen Reaktionsverlaufs. Wenn man sich die heute gut fundierte Auffassung zu eigen macht, daß freie Ionen und Radikale ihre Konfiguration nie beibehalten können, und daß Reaktionen, die über diese verlaufen, stets mit Racemisation verbunden sind, und daß andererseits Reaktionen, bei denen die optische Aktivität erhalten bleibt, sich stets innerhalb des Kraftfeldes des Moleküls abspielen, ohne daß freie Ionen oder Radikale auftreten, dann kann man die Entstehung von inaktivem sec. Butyl-chlorid aus optisch aktiver II als Beweis für das Auftreten des freien sec. Butyl-Radikals ansehen[21]).

Unter dem Gesichtspunkt eines radikalischen Reaktionsablaufs seien nun die bei den aliphatischen Säuren gewonnenen Befunde diskutiert. Wiederum ist das treibende und richtunggebende Moment das Acyloxyl-Radikal, das aber hier im Vergleich zur aromatischen Reihe wesentlich instabiler ist und auch schwieriger aus

---

[20]) Bemerkenswert ist, daß die Hydrolysate der Ester von II und III denselben campherähnlichen Geruch ausströmen wie das Produkt III A.

[20a]) Anmerkung bei der Korrektur. Zwei diesbezügliche Arbeiten wurden mir während des Druckes bekannt: R. T. Arnold und P. Morgan, Am. Soc. **70**, 4248 (1948), fanden beim Abbau optischaktiver α-Äthyl-capronsäure nur inaktives 3-Bromheptan, während C. L. Arcus, A. Campbell und J. Kenyon, Nature **163**, 287 (1949), feststellten, daß der Abbau von α-Phenyl-propionsäure unter Waldenscher Umkehr neben teilweiser Racemisation verläuft.

[21]) Die Frage nach der Isomerisierung der Radikale wurde von M. S. Kharash und Mitarb. Am. Soc. 63, 526 (1941), am Beispiel der Zersetzung von n- und i-Butyryl-peroxyd, die in Tetrachlorkohlenstoff n- bzw. i-Propylchlorid liefert, untersucht und verneinend beantwortet. Vgl. jedoch die von Fichter, l. c. S. 47 zitierten Ergebnisse bei der Elektrolyse der isomeren Valeriansäuren.

den Acyl-hypohalogeniten entsteht; dies rührt von der geringen Mesomeriemöglichkeit und der dadurch bedingten hohen Dissoziationsenergie her. Immerhin sind, wie bereits erwähnt, die Beständigkeiten dieser fraglichen Radikale in gewissem Grad abgestuft[11]), und hier wird auch mit ein Grund für die anormalen Reaktionsabläufe zu suchen sein. Diese Acyloxyl-Radikale verlieren rasch Kohlendioxyd, n-Valeriansäure am schnellsten, III am langsamsten, und bewirken daher keine merkliche Zündung der Bromierungs-Kettenreaktion. Daher die geringe Menge freier Säure und bromierter Nebenprodukte. Wo doch wie bei den drei isomeren Valeriansäuren bromhaltige Ester gefunden werden, können diese nicht durch nachträgliche Bromierung entstanden sein, da z. B. Ester von II das Brom sicher in α-Stellung zur Carboxylgruppe aufnehmen würden und nicht in der alkoholischen Komponente, und da weiterhin die Methylgruppen von III gegen Bromeinwirkung äußerst resistent sind[22]).

Zieht man nun zum Vergleich das Verhalten all dieser — aromatischer und aliphatischer — Säuren bei der Elektrolyse[9]) heran, bei der zweifellos freie Radikale[7]) auftreten, dann kann man mannigfache Parallelen zwischen der Kolbe'schen Kohlenwasserstoff-Synthese und der Halogenidbildung feststellen:

1. In beiden Fällen geben die unverzweigten, am besten die langkettigen Fettsäuren ein Maximum in der Ausbeute an Dimerisierungsprodukt, bzw. Halogenid.

2. Verzweigungen der Kohlenstoffkette in α- oder β-Stellung stören erheblich und lassen die Ausbeuten an obigen gewünschten Produkten gering werden.

3. Haftet die Carboxylgruppe an einem tertiären Kohlenstoffatom, dann laufen beide Reaktionen überhaupt nicht oder kaum in der gewünschten Richtung ab.

4. Verzweigungen in γ-Stellung (Isocapronsäure) und später stören nicht.

5. Aromatische Säuren scheinen beiden Reaktionen wenig zugänglich zu sein. Für den Fall des Silbersalz-Halogenabbaus könnte der Grund hierfür darin zu suchen sein, daß relativ stabile Radikale auftreten und andererseits gerade die am tertiären Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatome besonders leicht von Radikalen angegriffen werden[23]) [24]).

6. Wird optisch aktive II beiden Reaktionen unterworfen, tritt Racemisierung ein; E. S. Wallis und F. H. Adams[25]) erhielten aus ihr inaktives 3,4-Dimethylhexan.

Herrn Prof. Dr. G. Wittig danke ich sehr für mannigfache Unterstützung bei der Durchführung der beiden vorstehenden Arbeiten.

---

[22]) M. S. Kharash und M. Z. Fineman, Am. Soc. **63**, 2776 (1941).

[23]) B. Eistert, l. c. S. 322.

[24]) Vielleicht liegt auch hier der Grund der hohen Halogenid-Ausbeute beim Arbeiten in Nitrobenzol: Radikale, die Nebenreaktionen veranlassen, greifen bevorzugt die tertiären Wasserstoffatome des Nitrobenzols an, während sie in Schwefelkohlenstoff nur mit der Versuchssubstanz selbst reagieren können; daß CS_2 aber auch nicht immer resistent ist, zeigt die Entwicklung von Schwefeldioxyd beim Abbau von I; siehe Versuchsteil.

[25]) Am. Soc. **55**, 3838, 3849 (1933).

Beschreibung der Versuche

Allgemeines

Die Durchführung der Versuche erfolgte im wesentlichen nach der von Lüttringhaus und Schade[3]) angegebenen Vorschrift. Die Silbersalze wurden wie dort durch Fällen der Alkalisalze mit Silbernitrat gewonnen und bei 100° i. V. über Phosphorpentoxyd getrocknet; Brom und die verwendeten Lösungsmittel wurden mit Phosphorpentoxyd geschüttelt, bzw. darüber destilliert. Wo nicht anders angegeben, wurde der Abbau so durchgeführt, daß man unter Feuchtigkeitsausschluß zu der kräftig gerührten und mit Eiswasser gekühlten Suspension des Silbersalzes in CS_2 oder CCl_4 Brom zutropfen ließ, bis die Bromfarbe im Reaktionsgemisch bestehen blieb; die theoretische Menge wurde fast nie verbraucht. Dann wurde kurz aufgekocht und vom Silberbromid abfiltriert, das gut ausgewaschen und zu Kontrollzwecken getrocknet und gewogen wurde.

Aus der Lösung ließ sich der geringe Bromüberschuß in vielen Fällen mit Aktivkohle entfernen, in anderen wurde er mit Sodalösung zusammen mit freier Säure ausgeschüttelt, sofern diesem Vorgehen nicht Wasserempfindlichkeit der erwarteten Substanzen im Wege stand.

Von den aus dem Reaktionsgemisch oder durch Verseifen der Esterprodukte erhaltenen Säuren wurde stets das Äquivalentgewicht (ÄG) bestimmt, und zwar durch Titration der in (vorher neutralisiertem) Äthanol gelösten Säure mit $n/_{10}$-wäßriger Natronlauge gegen Phenolphtalein. Zusammen mit Siedepunkt, Schmelzpunkt und gegebenenfalls Misch-Schmelzpunkt, zu denen sich bei einigen Säuren noch ihr charakteristischer Geruch gesellte, waren die erhaltenen Säuren meist hinreichend identifiziert.

Die Bestimmung obiger physikalischer Daten, dazu bei den aliphatischen Verbindungen noch die des Brechungsindex, wurde zur Kennzeichnung der ohnehin auf eindeutigem Wege entstandenen Halogenide für genügend erachtet.

Am meisten Schwierigkeiten machte die Bearbeitung der Esterprodukte, die nur bei den mit n-Valerian- und Isocapronsäure durchgeführten Reaktionen glatt und vollständig gelang. In allen anderen Fällen mußte verseift werden, was hie und da zu einer Bestimmung der Verseifungszahl benutzt wurde. Die Aufarbeitung ergab neben meist mühelos zu identifizierender Säure neutrale Anteile, deren Reingewinnung und Kennzeichnung außer im Falle des Benzylalkohols nicht gelang. Für exakte Siedepunktsbestimmungen wurde oft und mit Erfolg die Methode von Siwoloboff[26]) angewandt.

Phenylessigsäure

a) Abbau in der Kälte. 12,0 g Silbersalz in 35 ccm CCl_4, 7,9 g Brom in 10 ccm. Die sauren Anteile wurden mit Sodalösung extrahiert, und diese anschließend auf Schwefelsäure und Eisstückchen gegossen, wobei 0,85 g einer weißen Substanz A ausfielen; 1,4 g einer tiefer schmelzenden zweiten Fraktion B ließen sich der Mutterlauge mit Äther entziehen. A lieferte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser 0,5 g lange, weiße Nadeln von o-Brom-phenylessigsäure, Schmp. 104—105°, ÄG 216,0 (ber. 215,0). Auf dieselbe Weise B zu reinigen, gelang nur unvollständig; der höchste Schmp. verschiedener Fraktionen lag unscharf bei 69°, der Geruch war deutlich der der Phenylessigsäure, und das ÄG betrug 147,4, entsprechend 86% Phenylessigsäure und 14% mono-bromierter Phenylessigsäure.

Die Destillation des Neutralteils lieferte 1,7 g Benzylbromid = 20,2% d. Th., Sdp.$_{20}$ 86—88° und 1,1 g Rückstand. Dieser wurde mit 2,0 g Ätzkali in 20 ccm 50-proc. Äthanol $^1/_2$ Std. gekocht, wonach sich aus dem Hydrolysat 0,25 g Benzyl-

[26]) B. **19**, 795 (1886).

alkohol (Phenylurethan Schmp. 76°), 0,05 g o-Brom-phenylessigsäure Schmp. 104—105° und 0,4 g wie oben verunreinigte Phenylessigsäure herausarbeiten ließen.

b) Abbau in der Hitze. In die siedende Lösung von 11,0 g Brom in 50 ccm CCl_4 wurden portionsweise 16,75 g Silbersalz eingetragen, wobei jedesmal lebhafte Reaktion erfolgte. Dieselbe Aufarbeitung wie unter a) ergab:

2,05 g Säure C, Schmp. 60—65°, ÄG 150,
4,4 g Benzylbromid = 37,3% d. Th., $Sdp._{15}$ 83°,
2,5 g öligen, braunschwarzen Rückstand.

Dieser wurde wie oben verseift und lieferte dann

0,4 g Benzylalkohol, $Sdp._{11}$ 89—90°,
1,45 g Säure D, Schmp. 59—69°, ÄG 153.

Die Säuren C und D wurden gemeinsam destilliert:

$Sdp._{12}$ 144—146°, Schmp. 71—73°, ÄG 141,

entsprechend 94% Phenylessigsäure und 6% mono-bromierter Phenylessigsäure. Aus dem Destillationsrückstand ließ sich eine kleine Menge o-Brom-phenylessigsäure vom Schmp. 104—105° herausarbeiten.

Hydrozimtsäure

a) Abbau in der Hitze. 16,3 g Silbersalz wurden mit 10,1 g Brom in 50 ccm siedendem CCl_4 umgesetzt. Die Aufarbeitung ergab:

4,3 g Säure, Schmp. 32—35°, ÄG 161 entspr. 86% Hydrozimtsäure und 14% monobromierter Säure,
7,5 g neutrales, dickflüssiges Öl mit zimtähnlichem Geruch, aus dem bei 99—102°/16 mm
1,8 g β-Phenäthylbromid = 15,4% d. Th. herausdestilliert wurden.

Die Säure entfärbte, in Soda gelöst, Kaliumpermanganat sofort und reichlich, dagegen wurde Brom in Schwefelkohlenstoff nur langsam aufgenommen. Auch nach Destillation i. V. ($Sdp._{12}$ 148—157°) blieben die reduzierenden Eigenschaften erhalten, das ÄG betrug danach 160. Bei der Hydrierung mit Platin in Eisessig wurde nur die für 3 Doppelbindungen berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen, während in einem Vergleichsversuch Zimtsäure die für 4 Doppelbindungen erforderliche Menge verbrauchte.

Aus dem Destillationsrückstand konnten 0,35 g schön kristallisierte Säure gewonnen werden, die gegen Kalium-permanganat und Brom beständig war, von 80—105° schmolz und ein ÄG von 229 zeigte; da eine in der Seitenkette bromierte Hydrozimtsäure nicht aus Wasser umkristallisierbar ist, kann es sich nur um ein Gemisch von o- und p-Brom-hydrozimtsäure handeln.

Der zähflüssige Neutralteil wurde durch $^1/_2$stündig. Kochen mit 3,0 g Ätzkali in 20 ccm 50-proc. Äthanol verseift. Die lackartigen, fadenziehenden Spaltstücke erwiesen sich gegen Kalium-permanganat und Brom als ungesättigt; kristallisierte und definierte Körper konnten aus ihnen aber nicht erhalten werden.

b) Abbau in der Kälte. Wurde der Versuch in üblicher Weise in der Kälte durch Zutropfen des Broms zum Silbersalz durchgeführt, so war kein β-Phenäthylbromid zu erhalten; die Natur der übrigen Produkte war jedoch bei geringen Verschiebungen in den Mengenverhältnissen dieselbe, weshalb eine gesonderte Beschreibung unterbleibt.

Diphenylessigsäure

Zu 32,0 g Silbersalz in 120 ccm CCl_4 wurde innerhalb 70 Minuten bis zur Beendigung des Verbrauchs Brom (chlorfrei!) in CCl_4 zugetropft. Mit Soda ließen sich 8,2 g Säure ausschütteln: Schmp. 110—123°, ÄG 236, entsprechend 69% unveränderter und 31% mono-bromierter Diphenylessigsäure.

Die Säure wurde mehrmals mit Wasser ausgekocht, wobei der unlösliche Teil immer mehr zähe, bröckligo Konsistenz annahm und zum Schluß ein ÄG von 272 besaß; er dürfte aus einem Gemisch verschiedener, schwer zu trennender Bromierungsprodukte des Ausgangsmaterials bestehen. Daß kein Brom abhydrolysiert wurde, zeigte die negative Reaktion auf Bromionen in der wäßrigen Lösung.

Die gelöste und wieder ausgeschiedene Säure kristallisierte man weiterhin aus Cyclohexan um, wodurch 2,0 g weißer Kristalle von nur noch schwach verunreinigter Diphenylessigsäure erhalten wurden; Schmp. 138—143°, ÄG 218.

Zweimalige Destillation des Neutralteils i. V. führte zu:

A. 0,8 g Sdp.$_{20}$ 170—175°
Halogengehalt: 3,0% Cl, 23,5% Br;
B. 1,55 g Sdp.$_{20}$ 175—176°
C 66,80 H 4,90 O 2,1 Br 25,3 Cl 1,1;
C. 9,75 g Rückstand.

Aus den Analysendaten läßt sich berechnen, daß in den 2,35 g von A und B zusammen 10% Benzhydryl-chlorid, 76% -bromid und 14% sauerstoffhaltiger Rest (Benzhydrol?) enthalten sind.

Durch Abkühlen, Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus Petroläther konnte aus B Benzhydryl-bromid vom Schmp. 40° gewonnen werden.

Der Rückstand C wurde wie früher alkalisch verseift. Man erhielt ein Säuregemisch von derselben Zusammensetzung wie oben, jedoch gelang es nicht, aus dem schwarzen, schmierigen Neutralteil Benzhydrol oder andere definierte Substanzen zu isolieren.

Triphenylessigsäure

13,0 g Silbersalz in 100 ccm CCl_4. Am Boden des Reaktionsgefäßes befand sich eine breite Glasfritte, durch welche durch die Reaktionsmischung stets ein starker, gut getrockneter Sauerstoffstrom getrieben wurde. Reaktionsdauer 110 Minuten; es wurde nicht nacherhitzt und unter Ausschluß von Wasser aufgearbeitet.

Durch freiwillige Kristallisation aus der immer weiter eingeengten Tetrachlorkohlenstoff-Lösung und durch dreimaliges Auskochen des Silberbromids mit Alkohol wurden 4,0 g schmelzpunktsreine (264—5°) Triphenylessigsäure erhalten, jedoch keine bromierte Säure.

Dann wurde weiter eingeengt und schließlich das Lösungsmittel restlos verjagt; zunächst schieden sich 0,7 g Triphenyl-carbinol vom Schmp. 160—162° ab, dann folgten undefinierbare gelbbraune, zähflüssige Massen, die mit conc. Schwefelsäure gelbe bis rote Halochromie zeigten und neben rund 5% Brom noch durchschnittlich 2,5% Chlor enthielten. Verseifungsversuche durch $1^1/_2$ stündig. Kochen mit 20-proc. wäßrig-alkoholischer Natronlauge ergaben nur minimale Mengen Triphenylessigsäure, die der großen Menge an neutraler Substanz nicht im entferntesten äquivalent waren.

Einmal lieferte ein Verseifungsversuch als saures Produkt weiße Kristallnadeln mit dem Schmp. 118° (aus verd. Eisessig), die sich nunmehr alkaliunlöslich zeigten. Auf Grund dieser Eigenschaften und der Analyse wurden sie als Lakton der 2-Oxytriphenyl-essigsäure angesprochen.

$C_{20}H_{14}O_2$ (286,3)	Ber.	C 83,89	H 4,93	O 11,18
	Gef.	» 83,47	» 5,12	» 11,30

n-Valeriansäure

Der Abbau von 13,4 g Silbersalz in 30 ccm CS_2 lieferte:
0,3 g Valeriansäure,
2,75 g n-Butylbromid = 31,2% d. Th., Sdp. 97—98°,
0,8 g n-Valeriansäure-n-butylester,
Sdp.$_{15}$ 88—89°, Sdp. $_{730}$ 183,5—184°[26]).

Isovaleriansäure (I)

Zunächst wurde an einem Gemisch von 5 ccm Isobutylbromid (Sdp. 91°) und 25 ccm CS_2 die Möglichkeit einer destillatorischen Trennung geprüft, indem durch eine 16 cm lange Widmerspirale destilliert und mit dem Destillat die Operation wiederholt wurde; durch Fraktionierung der Rückstände mit Hilfe einer kurzen Vigreux-Kolonne wurden 3,4 ccm = 68% reinen Bromids wiedererhalten.

Dem Abbau wurden 99 g Silbersalz in 250 ccm CS_2 unterworfen. Als zum Schluß zur Vervollständigung der Reaktion kurz aufgekocht wurde, war am Kühlerende starker Schwefeldioxyd-Geruch wahrzunehmen.

Die mit Aktivkohle von einem geringen Bromüberschuß befreite Lösung wurde der Destillation i. V. unterworfen, wobei Lösungsmittel und Halogenid übergingen und in einer mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage kondensiert wurden. Durch Destillation, wie im Blindversuch, ließen sich daraus 6,5 g Isobutylbromid = 10% d. Th. erhalten, Sdp. 89—92°.

Da der gelbe Rückstand sich ab 105° dunkelbraun färbte und Bromwasserstoff abspaltete, mußte er i. V. destilliert werden:

A. 8,5 Sdp.$_{1,4}$ 57—60°,

B. 4,6 g Sdp.$_{1,3}$ 75—76°,

4,4 g schwarzer, zäher, bromhaltiger Rückstand.

A erwies sich als Isovaleriansäure mit 10% Estergehalt (wahrscheinlich I-isobutylester), B besaß folgende Zusammensetzung:

C 55,38 H 8,29 O 23,1 Br 12,8.

1,2318 g dieses Esters wurden mit 20 ccm kaltem, dest. Wasser 20 Minuten geschüttelt und dann gegen Phenolphtalein titriert: 3,8 ccm 0,5n-Natronlauge, ber. Verbrauch für die Abspaltung des Broms aus dem Ester 3,95 ccm. Dann wurde in der Hitze weiterverseift, und die saure Komponente des Esters als unveränderte I identifiziert.

Methyl-äthyl-essigsäure (II)[27])

a) Abbau mit Brom in CS_2.

Er wurde analog dem Abbau von I durchgeführt und aufgearbeitet und lieferte bis zu 14% d. Th. sec. Butylbromid vom Sdp. 90—92°. Der Destillationsrückstand wurde in Äther aufgenommen und mit Sodalösung ausgeschüttelt, zur Vermeidung von Hydrolyse unter Eiskühlung. Aus einem mit 139 g Silbersalz durchgeführten Ansatz wurden so erhalten:

8,2 g unveränderte II, Sdp. 171—175°,

10,0 g Ester, Sdp.$_{3,4}$ 79—80°, Sdp.$_{735}$ 199—200° [26])

C 57,96 H 9,18 O 23,5 Br 9,4.

Verseifung mit Natronlauge lieferte 5,3 g II, Sdp. 172—177°, während der Neutralteil, der campherähnlich roch[26]), sich nicht fassen und identifizieren ließ.

b) Abbau mit Chlor in Nitrobenzol.

II, $[\alpha]_D^{20} = +5{,}93°$, wurde wie üblich in das Silbersalz übergeführt; zur Kontrolle auf hierbei eingetretene Verluste an Drehvermögen wurde ein kleiner Teil des Salzes wieder zersetzt und die isolierte Säure auf ihr Drehvermögen geprüft, das unverändert war.

[27]) Siehe vorstehende Mitteil. Anm. 12 und 13.

9,3 g dieses Silbersalzes wurden in 20 ccm Nitrobenzol[28]) suspendiert und wie üblich mit 3,2 g Chlor in 30 ccm Nitrobenzol umgesetzt. Rührer und Kühler wurden nach beendeter Reaktion gegen Kapillare und Absaugstück ausgetauscht, und Vakuum angelegt, so daß ohne Entfernung des Silberchlorids und bei nur ganz gelindem Erwärmen im Wasserbad das Halogenid abdestilliert und in einer mit Kohlensäure-Aceton gekühlten Vorlage kondensiert werden konnte. Das Destillat von rohem sec. Butylchlorid (3,05 g = 74% d. Th.) zeigte im 0,5 dm-Rohr ohne Lösungsmittel kein Drehvermögen; es wurde noch rektifiziert: 2,1 g, Sdp. 67—69°.

Trimethylessigsäure (III)

94 g Silbersalz in 300 ccm CS_2 verbrauchten beim Abbau 70% der theoretischen Brommenge. Trotz genauesten Suchens wurde kein tert. Butylbromid gefunden[29]). Vakuumdestillation der Reaktionsprodukte führte zu 2 Fraktionen, während 9 g schwarze, ölige Flüssigkeit im Rückstand blieb und nicht weiterverarbeitet wurden. Aus der in Äther aufgenommenen höhersiedenden Fraktion (28 g) wurden mit Natrium-bikarbonatlösung — allerdings unter teilweiser Hydrolyse — 8 g III, Sdp. 159—160°, ausgeschüttelt. Nochmalige Destillation der beiden Fraktionen ergab dann:

A. 1,1 g Sdp.$_{11}$ 38—41°,
C 51,46 H 8,78 O 13,5 Br 26,6.
Die Substanz besaß eine dem Bromgehalt entsprechende Verseifungszahl und campherähnlichen Geruch, der bei der Verseifung erhalten blieb.

B. 6,4 g Sdp.$_{16}$ 70—73°, Sdp.$_{735}$ 164—165° [26])
C 55,88 H 9,35 O 24,9 Br 10,0.

4,2492 g B wurden etwa 20 Minuten mit kaltem dest. Wasser geschüttelt und dann gegen Phenolphtalein titriert: 53,7 ccm 0,5 n-Natronlauge; diese Menge erhöhte sich durch Überalkalisieren und Zurücktitrieren auf 58,1 ccm. Hiervon verbrauchte der Bromgehalt von 10% 10,6 ccm, der Rest stellt den Bedarf für die Esterspaltung dar. In dem Hydrolysat schied sich der Neutralteil oder dessen Umwandlungsprodukte in Form kleiner Tröpfchen ab, die ebenfalls campherähnlichen Geruch ausströmten, sich aber nicht isolieren und identifizieren ließen. Nur die saure Komponente des Esters wurde gefaßt: 1,5 g unveränderte III, Sdp. 159—160°.

Isocapronsäure

Der Abbau von 10,85 g Silbersalz in 30 ccm CS_2 mit 7,8 g Brom in 10 ccm CS_2 lieferte:

1,25 g Isocapronsäure, Sdp.$_{11}$ 92—95°,

3,1 g Isoamylbromid = 42% d. Th., Sdp. 117—120°,

0,6 g Isocapronsäure-isoamylester, Sdp.$_{743}$ 203° [26]).

Nach älteren Angaben[30]) liegt der Sdp. bei 211°, bzw. bei 215—220°, aber doch sprechen fehlender Bromgehalt und Unlöslichkeit in Soda für das Vorliegen dieses Esters.

---

[28]) Reinigung und Trocknung s. C. Weygand, „Org. chem. Experimentierkunst", S. 126, Leipzig (1938).

[29]) Ebensowenig bildete es sich beim Abbau mit Brom in Nitrobenzol.

[30]) A. 75, 254 (1850); A. 142, 18 (1867).

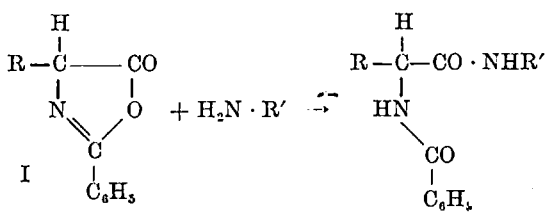
(Mitteilungen aus dem organisch-chemischen Institut
der Universität Mainz

(Eingelaufen am 6. April 1950)

Über Anhydride von acylierten Aminosäuren

Von *Theodor Wieland, Werner Kern* und *Richard Sehring**)

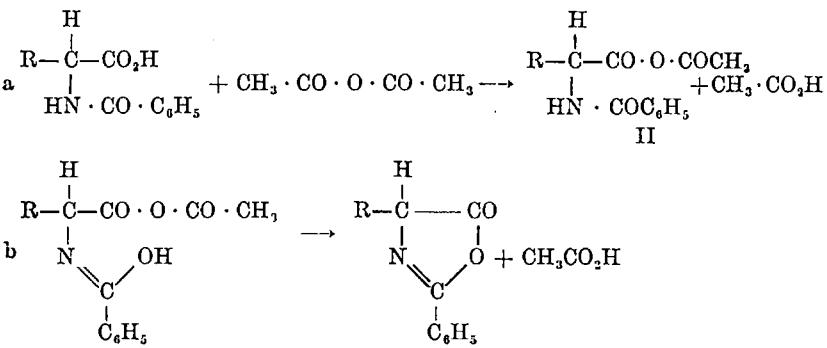
Die von Mohr und Strohschein[1]) vor 40 Jahren entdeckten Oxazolinone (Lactimone I), die man durch Einwirkung von wasserentziehenden Mitteln, wie Essigsäureanhydrid auf N-Benzoylaminosäuren als destillierbare Öle erhält, setzen sich, wie schon die ersten Bearbeiter gefunden haben, in wäßrig-alkalischer Lösung mit Aminosäuren oder Aminen zu Peptiden oder Amiden um:



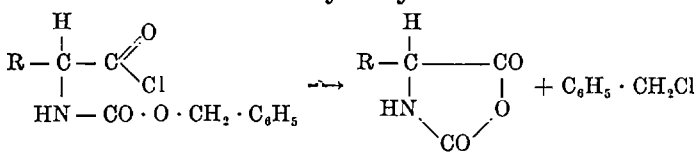
Von dieser Reaktion wurde z. B. von Lettré und Fernholz[2]) später Gebrauch gemacht, welche so N-Benzoyl-alanyl-prolin darstellten.

Unser Bestreben war es nun, den schwer abzuspaltenden Benzoylrest durch den leicht durch katalytische Hydrierung entfernbaren Carbobenzoxyl-Rest zu ersetzen. Wir behandelten deshalb Carbobenzoxy-glycin und -alanin mit Phosphorpentachlorid und Phosphorpentoxyd, ohne daß es uns gelang, aus den Reaktionsansätzen eine definierte Substanz zu isolieren. Auch beim Kochen der Acylaminosäuren mit Essigsäureanhydrid entstanden keine Oxazolinone. Die Betrachtung des Weges, auf dem bei dieser Reaktion aus den benzoylierten Aminosäuren die cyklischen Körper entstehen können, führte zur Annahme eines unsymmetrischen Anhydrids (II) als Zwischenprodukt (Reaktion a), welches durch nachträgliche Abspaltung von Essigsäure den Ringschluß erleiden kann (b):

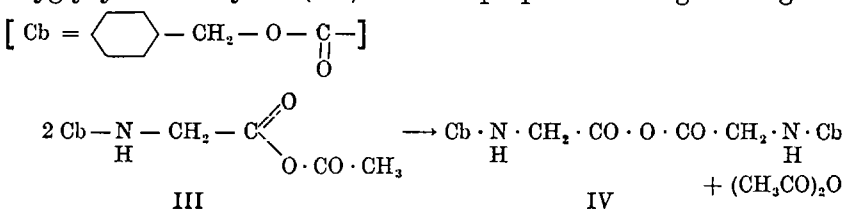
*) Diss. S. Sehring, Mainz 1950.
[1]) Ber. 42, 2521 (1909); J. prakt. Chem. 81, 487 (1911).
[2]) H. 266, 37 (1940).



Bei den empfindlichen Carbobenzoxy-Verbindungen waren bei der Ringschlußreaktion b Komplikationen zu erwarten, die u. a. unter Abspaltung von Benzylacetat bestehen können, ähnlich wie die Chloride der Carbobenzoxy-aminosäuren beim Erwärmen Benzylchlorid verlieren[3]), wobei es zur Bildung der von Leuchs[4]) beschriebenen inneren N-Carboxy-anhydride kommt:



Es schien uns deshalb nicht uninteressant, Anhydride aus Carbobenzoxy-aminosäuren und organischen Säuren auf schonende Weise zu gewinnen. Zu diesem Zweck setzten wir fein gepulvertes, trokkenes Carbobenzoxyglycin-silber mit Acetylchlorid in Aether um. Die Aetherlösung hinterließ nach dem Abfiltrieren vom Silberchlorid und Eindampfen i. V. eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. 44°, die nach kurzer Zeit nach Essigsäure-anhydrid roch. Beim Versuch, sie aus Benzol mit Petrolaether umzufüllen, ging sie in ein Produkt vom Schmp. 118° über. Diesem kommt die Formel des Anhydrids aus zwei Molekeln Carbobenzoxyglycin (IV) zu, das anscheinend sehr leicht aus dem nieder schmelzenden Carbobenzoxyglycyl-acetanhydrid (III) durch Disproportionierung hervorgeht:



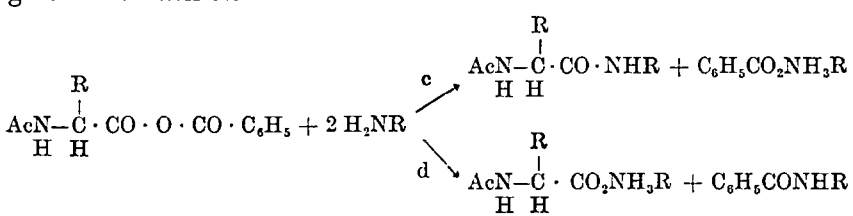
III IV

[3]) M. Bergmann und L. Zervas, Ber. 65, 1192 (1932).
[4]) H. Leuchs und Mitarb., Ber. 39, 857 (1906); 40, 3243 (1907); 41, 1721 (1908).

Beide Produkte setzten sich mit Anilin zum selben Anilid des Carbobenzoxyglycins um. Während bei Verwendung des unsymmetrischen Anhydrids Essigsäure frei wird, verläuft die aminolytische Aufspaltung des symmetrischen Anhydrids unter Freiwerden einer Molekel Carbobenzoxyglycin, das sich vom Anilid durch seine Alkalilöslichkeit leicht abtrennen läßt. Mit Hydroxylamin entsteht in schwach alkalisch-wäßriger Lösung aus beiden eine Hydroxamsäure, die auf Grund der empfindlichen Kirschrotfärbung mit Ferrisalzen leicht nachgewiesen werden kann.

Wir haben uns dann nach weiteren Verbindungen dieses Typs umgesehen und gefunden, daß sich die Anhydride von Acylaminosäuren mit Benzoesäure aus den Silbersalzen und Benzoylchlorid in wasserfreiem Medium gut herstellen lassen. Es wurden das Benzoesäure-anhydrid des Carbobenzoxyglycins, Carbobenzoxyalanins und Phthalylglycins auf diese Weise erhalten. Auch Carbomethoxyglycinsilber setzt sich mit Benzoylchlorid beim kurzen Erwärmen in Nitrobenzol zum Anhydrid um, das als solches nicht analysenrein isoliert, aber durch sein Umsetzungsprodukt mit Anilin nachgewiesen wurde. Beim versuchten Umsatz von Phthalylalanin-silber mit Benzoylchlorid verfärbte sich der Ansatz bald tiefdunkelbraun, so daß wir auf die Weiterverfolgung dieser Reaktion verzichteten.

Wir richteten unser Hauptaugenmerk vorerst auf die Benzoeanhydride der Carbobenzoxy-aminosäuren, nachdem wir fanden, daß diese in Substanz oder in einem indifferenten Lösungsmittel gelöst mit Aminen sehr rasch zu Amiden reagieren. In den bisher untersuchten Fällen scheint dabei die aminolytischen Aufspaltung der Anhydrid-Bindung vorwiegend unter Freiwerden von Benzoat zu verlaufen (c) da N-Benzoyl-Verbindungen, wie sie nach Gleichung d zu erwarten wären, in den Reaktionsansätzen nicht festgestellt werden konnten.



Die unsymmetrischen Benzoylanhydride lassen sich aus den Silbersalzen mancher acylierter Aminosäuren beim kurzen Schütteln mit Benzoylchlorid im indifferenten Lösungsmittel, wozu sich Benzonitril besonders eignet, darstellen. Nach dem Abzentrifugieren des Chlorsilbers kann man sie aus der klaren Lösung mit Petrolaether kristallisiert ausfällen. Ein bequemeres Verfahren zur Feststellung des Umsatzes besteht in der 30 Minuten langen Wasserdampf-

destillation einer Probe des Produkts und anschließender Titration der Benzoesäure im Destillat. Auch die Natriumsalze der Acylaminosäuren reagieren etwas langsamer in derselben Weise wie die Silbersalze. Die unsymmetrischen Benzoylanhydride von Carbobenzoxy-aminosäuren, mit denen wir uns vorerst eingehender beschäftigt haben, stellen sich als verhältnismäßig stabile Verbindungen heraus. So können sie längere Zeit der Einwirkung von kaltem Wasser ausgesetzt werden, ohne eine Spaltung zu erleiden, was allerdings zum Teil mit ihrer Unlöslichkeit in diesem Medium zusammenhängt. Bringt man sie nämlich in ein indifferentes organisches Lösungsmittel, das mit Wasser mischbar ist, und setzt nun etwas Wasser zu, so erfolgt die Spaltung auch bei Zimmertemperatur in kurzer Zeit. Beim Erwärmen der trocknen Substanz, eine Reaktion, die wir am Carbobenzoxy-alanin-benzoat studiert haben, findet bei Temperaturen, die nur wenig über dem Schmp. liegen, die Disproportionierung zu Benzoesäureanhydrid und dem symmetrischen Anhydrid des Carbobenzoxyalanins statt. Die auf diese Weise erhältlichen symmetrischen Anhydride stellen recht unempfindliche, in Wasser gleichfalls unlösliche Verbindungen von höherem Schmp. als die unsymmetrischen dar. Im Gegensatz zu diesen sind sie auch in Aether schwer löslich, wodurch sich die Abtrennung des in Aether leicht löslichen Benzoesäureanhydrids aus den Disproportionierungs-Ansätzen leicht bewerkstelligen läßt. Wie die unsymmetrischen Anhydride setzen auch sie sich mit Aminen zu Amiden um, wobei natürlich 1 Mol der acylierten Aminosäure frei wird. Auch die Benzoylanhydride reagieren mit alkalischer Hydroxylamin-Lösung rasch zu Hydroxamsäuren.

Beschreibung der Versuche

Farbreaktion mit Hydroxylamin. Einige mg der auf Anhydrid-Bindung zu prüfenden Substanz werden mit einigen Tropfen einer etwa 5-proc. soda-alkalischen, wäßrigen Hydroxylaminlösung versetzt. Es tritt sofort Auflösung ein. Nach wenigen Minuten säuert man mit verd. Salzsäure auf etwa p_H 2—3 an und gibt einen Tropfen sehr verdünnter, wäßriger Ferri-chlorid-Lösung zu. Beim Vorliegen der energiereichen Anhydrid-Bindung in der Probe färbt sich die Lösung kirschrot.

Carbobenzoxy-glycin-acetat

3 g Carbobenzoxy-glycin-silber wurden in 50 ccm absol. Äther gelöst und mit 0,7 g Acetylchlorid bei Zimmertemperatur 10 Min. geschüttelt. Dann wurde rasch vom Silberchlorid abfiltriert und der Äther i. V. verdampft. Es hinterblieben etwa 3 g eines öligen Rückstands, der bald zu Kristallen vom Schmp. 44° erstarrte. Die Substanz ließ sich nicht unverändert umkristallisieren.

$C_{12}H_{13}O_4N$ (251,1) N Ber. 5,59% Gef. 6,00%.

Carbobenzoxy-glycin-anhydrid

Dieses wurde aus dem obigen Acetat durch 10 Min. langes Erwärmen auf 70° oder nach Lösen in Benzol durch kurzes Erwärmen auf 40° und anschließende Fällung mit Petroläther in kristallisierter Form erhalten. Schmp. 118°.

$C_{20}H_{20}O_7N_2$ (400,2) Ber. C 60,02 H 4,99 N 6,99
Gef. » 59,79 » 4,96 » 6,83

Carbobenzoxy-glycin-anilid

Man löste entweder vom ersten oder vom zweiten oben beschriebenen Anhydrid 1 g in 2 g Anilin und versetzte nach 5 Min. mit soviel n/$_1$-Salzsäure, daß das Anilin in Lösung ging. Es hinterblieb eine kristallisierte Masse, von der abgesaugt wurde. Nach dem Waschen mit verd. Lauge und Wasser wurde aus wäßrigem Methanol umkristallisiert. Schmp. 146°.

$C_{16}H_{16}O_3N_2$ (284,2)	Ber.	C 67,7	H 5,7	N 9,85
	Gef.	» 67,9	» 5,9	» 9,91

Carbobenzoxy-d,l-alaninbenzoat

5 g Carbobenzoxy-d,l-alanin-Na wurde in 10 ccm trockenem Benzonitril mit 1,2 g Benzoylchlorid 30 Min. unter Feuchtigkeitsausschluß kräftig geschüttelt und dann mit 10 ccm Petroläther versetzt. Nach 5 Minuten wurde abzentrifugiert und das klare Zentrifugat mit weiteren 50 ccm Petroläther versetzt. Beim Stehenlassen im Eisschrank erschienen bald Kristalle, die nach einigen Stunden abgesaugt wurden. 4 g vom Schmp. 64°. Die Substanz konnte nicht ohne Zersetzung umkristallisiert werden.

$C_{18}H_{17}O_5N$ (327,2)	Ber.	C 66,01	H 5,25	N 4,28
	Gef.	» 65,70	» 5,23	» 4,36

Die gleiche Verbindung entstand auch aus Carbobenzoxy-d,l-alanin-silber unter denselben Bedingungen.

Carbobenzoxy-d,l-alanin-anilid

Aus dem Benzoat durch Lösen in wenig Anilin, Digerieren mit verd. Salzsäure, dann verd. Lauge und Waschen mit Wasser. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. 149°.

$C_{17}H_{18}O_3N_2$ (298,2) Ber. N 9,38 Gef. 9,21

Carbobenzoxy-d,l-anilin-anhydrid

Diese Verbindung entstand aus dem Benzoat beim 10 Minuten langen Erwärmen auf 75°. Nach dem Abkühlen wurde die feste Masse mit absol. Äther zerrieben, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Aus 1 g Benzoat wurden 0,5 g symmetrisches Anhydrid vom Schmp. 131° erhalten.

$C_{32}H_{24}O_7N_2$ (424,2) Ber. N 6,60 Gef. 6,83

Es setzte sich mit Anilin bei Zimmertemperatur zu einem Anilid vom selben Schmp. wie das aus Carbobenzoxy-alanin-benzoat erhaltene um. Der Mischschmp. war ohne Depression.

Carbobenzoxy-glycylglycin-Ag und Benzoylchlorid reagieren in Benzonitril ebenfalls in kurzer Zeit; das durch Petrolätherfällung aus dem klaren Filtrat erhaltene Kristallisat erwies sich als ein Gemisch des unsymmetrischen Benzoats mit dem symmetrischen Carbobenzoxy-glycylglycin-anhydrid. Es schmolz unscharf zwischen 122 und 130° und ergab bei der 30 Min. langen Wasserdampfdestillation aus kongosaurer Lösung im Destillat nur 70% der für das Benzoat berechneten Menge an Benzoesäure.

N-Phthalyl-glycin-benzoat

3 g Phthalyl-glycin-Ag, dargestellt durch Umsetzen des Na-Salzes in wäßriger Lösung mit der berechneten Menge Ag-Nitrat und Trocknen des schwerlöslichen Niederschlags, wurden in 10 ccm Nitrobenzol mit 0,7 g Benzoylchlorid 5 Min. unter kräftigem Schütteln auf 80° erwärmt. Dann wurde vom Silberchlorid abzentrifugiert und das kalte Zentrifugat mit 50 ccm Petroläther versetzt. Wir erhielten 2,4 g Kristalle vom Schmp. 125°.

$C_{17}H_{11}O_5N$ (309,1) Ber. N 4,53 Gef. 4,50

Eine neue Peptid-Synthese

Von *Theodor Wieland* und *Richard Sehring**)

(Eingelaufen am 6. April 1950)

Im Jahre 1881 hat Th. Curtius in seinen klassischen Studien über das Glycin und die Hippursäure auch über das N-Benzoyl-diglycin berichtet[1]). Dieses entstand in eigenartiger Reaktion bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf das Silbersalz des Glycins in heißem Benzol, die zum Zwecke der Benzoylierung dieser Aminosäure vorgenommen wurde. Curtius machte zur Erklärung dieser Peptid-Synthese einen Vorschlag, nach dem in erster Stufe aus dem Glycinsilber mit dem Säurechlorid Hippursäure und Silberchlorid entstehen (a). Diese Säure sollte dann von einer weiteren Molekel Benzoylchlorid in ihr Chlorid verwandelt werden (b), welche eine weitere Molekel Glycinsilber zu dem beschriebenen Benzoylpeptid acylieren könnte (c).

a) $C_6H_5COCl + H_2N \cdot CH_2 \cdot CO_2Ag \longrightarrow C_6H_5CONH \cdot CH_2 \cdot CO_2H + AgCl$

b) $C_6H_5CONH \cdot CH_2 \cdot CO_2H + C_6H_5COCl \longrightarrow C_6H_5CONH \cdot CH_2 \cdot COCl + C_6H_5CO_2H$

c) $C_6H_5CONH \cdot CH_2 \cdot COCl + H_2N \cdot CH_2 \cdot CO_2Ag \longrightarrow$
$\longrightarrow C_6H_5CONH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H + AgCl$

Über die erste in dieser Reaktionsfolge formulierte Reaktion hatten sich 15 Jahre vor Curtius schon Kraut und Hartmann Gedanken gemacht, die sich mit der Synthese von N-Acetyl-glycin (Acetursäure) und Hippursäure aus Glycinsilber und Acetyl- oder Benzoylchlorid befaßten[2]). Diese Autoren dachten an das intermediäre Auftreten eines gemischten Anhydrids aus der Aminosäure und Essigsäure oder Benzoesäure, das sich dann intramolekular zur N-Acyl-aminosäure umlagert:

$$\underset{\text{I}}{H_2N \cdot CH_2 \cdot COOCOC_6H_5} \longrightarrow \underset{\text{II}}{C_6H_5CONH \cdot CH_2 \cdot CO_2H}$$

$$\underset{\text{III}}{C_6H_5 \cdot CONH \cdot CH_2 \cdot COO \cdot COC_6H_5}$$

Ob diese vermutete Reaktion eine intramolekulare ist oder darin besteht, daß eine Molekel Anhydrid die freie Aminogruppe einer zweiten acyliert, was uns wahrscheinlicher erscheint, soll hier noch nicht entschieden werden; jedenfalls taucht hier zum erstenmal der Gedanke an Anhydride von Aminosäuren auf, dem auch Curtius

*) Diss. R. Sehring, Mainz 1950.

[1]) J. prakt. Chem. 24, 239 (1881), eb. 26, 145 (1882).

[2]) A. 133, 99 (1865).

in der zitierten Arbeit ein wenig Raum gibt. Unter der Annahme solcher Verbindungen scheint nun der Mechanismus der Bildung von Benzoyl-di-glycin aus Glycinsilber und Benzoylchlorid leichter verständlich zu sein. So kann man sich zwanglos vorstellen, daß neben den beiden Benzoylformen I und II z. B. durch Benzoylierung von I auch das Anhydrid von Benzoesäure mit Hippursäure (III) entstehen kann, welches nun eine daneben vorhandene Glycinmolekel, die durch den bei der Benzoylierung entstehenden Chlorwasserstoff aus dem Silbersalz frei geworden ist, unter Abspaltung von Benzoesäure ins Dipeptid verwandelt (d):

d) $C_6H_5CONH \cdot CH_2 \cdot COO \cdot C_6H_5 + H_2N \cdot CH_2 \cdot CO_2H \longrightarrow$
$C_6H_5CONH \cdot CH_2CONH \cdot CH_2 \cdot CO_2H + C_6H_5CO_2H.$

Nachdem wir einige Anhydride aus N-acylierten Aminosäuren und Essig- bzw. Benzoesäure in die Hand bekommen haben[3]), bei denen wir bereitwillige Reaktion mit Aminen beobachteten, zogen wir diese Anhydride auch zu Umsetzungen mit Aminosäureestern im indifferenten Medium und mit Aminosäuren in wäßrig-alkalischer Lösung heran. Es hat sich gezeigt, daß z. B. Phthalyl-glycinbenzoat mit Glycinmethylester bei Raumtemperatur unter Knüpfung der Peptidbindung zu Phthalylglycyl-glycinester reagiert. Auch beim Schütteln der aetherischen Lösung mit einer wäßrigen bicarbonatalkalischen Lösung des Esters findet die Reaktion im selben Sinn statt; weiterhin kommt es zur Peptid-Synthese aus Phthalylglycin-benzoat und Alanin, wenn man das kristallisierte gepulverte Anhydrid mit einer Lösung von Alanin in wäßrigem Bicarbonat unter gutem Schütteln zur Einwirkung bringt. Auch bei der Reaktion der Anhydride aus Carbobenzoxy-aminosäuren und Essig- bzw. Benzoesäure in wäßrig-alkalischer Lösung werden Acetat oder Benzoat frei und die Aminosäurereste zu Peptiden vereint. Man findet denselben günstigen Umstand ebenfalls bei der Reaktion von Carbobenzoxy-dipeptid-anhydriden mit Aminosäuren, wobei es zur Synthese von Tripeptiden kommt, die man auch aus Carbobenzoxy-aminosäureanhydriden und Dipeptiden nach demselben Rezept erhalten kann. Beim analogen Umsatz eines Carbobenzoxy-dipeptid-anhydrids mit einem Dipeptid entsteht ein Tetrapeptid. Voraussichtlich können nach diesem Muster noch höhere Peptide aufgebaut werden.

Diese neue Peptid-Synthese schließt sich im Prinzip an die meisten der bisher gebräuchlichen an. Sie bestehen in der Einwirkung eines „Anhydrids", d. h. einer energiereichen, aktiven Form einer Aminosäure- oder Peptid-Komponente auf das Anion einer weiteren Aminosäure oder eines weiteren Peptids, wobei durch

[3]) Th. Wieland, W. Kern und R. Sehring, A. **569**, 117 (1950).

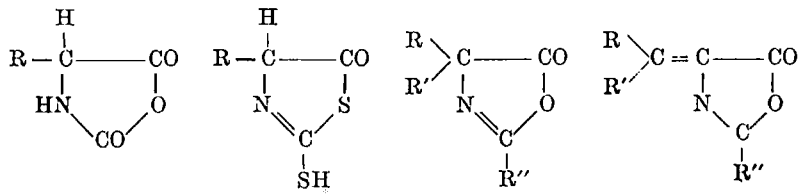
die Spaltung der Anhydridbindung die Energie zur Knüpfung der Peptidbindung geliefert wird. Die bekannteste und meist verwendete Art ist die des Säurechlorids in Form des α-Halogenfettsäure-chlorides[4]), des Carbobenzoxy-aminosäure-chlorides[5]) oder des Phthalyl-aminosäure-chlorides[6]), welche mit den Aminosäureestern oder den freien Aminosäuren in gepufferter Lösung zur Reaktion kommen. Mit Vorteil benützt man auch statt der Chloride die Anhydride mit Stickstoffwasserstoffsäure (Azide), eine Variante, die Curtius schon 1902 am Hippurazid verwirklicht hat, als er das Benzoyltetraglycin darstellte[7]). Er wies damals den bequemen Weg, der in der Reaktion des Acylaminosäureazids mit einem Aminosäureester, der Überführung des Peptidesters übers Hydrazid mit salpetriger Säure ins Dipeptidazid und dessen Weiterverwendung besteht, ein Weg, der sich nach der Anwendung der Carbobenzoxy-aminosäure-azide durch Bergmann und Zervas heute allgemeiner Beliebtheit erfreut. Schon vorher (1926) hatte Schönheimer Toluolsulfonyl-aminosäure-azide zum selben Zweck verwendet, nachdem er gefunden hatte, daß sich die schützende Gruppe vom Stickstoff mit starker Jodwasserstoffsäure und Phosphoniumjodid ohne Beteiligung der Peptidbindung entfernen läßt[8]).

In neuester Zeit hat Chantrenne[9]) gezeigt, daß auch das Anhydrid aus Carbobenzoxy-glycin und Phenyl-phosphorsäure in wäßriger Lösung bei p_H 7,4 und 37° schnell mit Glycin und Tryptophan unter Freiwerden von Phenylphosphat und Bildung von Carbobenzoxy-peptiden reagiert, ein Befund, dem man im Hinblick auf die vermutliche Beteiligung der Phosphorsäure auch bei der Biosynthese von Peptiden Beachtung schenken muß. Die Anhydride von Acylaminosäuren mit Dibenzyl-phosphorsäure zeigen dasselbe Verhalten[9a]).

Innere Anhydride sind die von Leuchs[10]) in den Anfängen dieses Jahrhunderts beschriebenen N-Carboxyanhydride von Aminosäuren (IV) von denen zur Peptid-Synthese von Fuchs[11]), später von Wessely und Mitarb.[12]) sowie neuerdings von Bailey[13]) in besonders handlicher Weise Gebrauch gemacht wurde. Beim längeren Erhitzen in Gegenwart von Wasserstoffionen polymerisieren sich

[4]) E. Fischer und Otto, Ber. **36**, 2106, 2982 (1903).
[5]) M. Bergmann und L. Zervas, Ber. **65**, 1192 (1932).
[6]) J. C. Sheehan und V. S. Frank, Am. Soc. **71**, 1856 (1949). D. A. Kidd und F. E. King, Nature **162**, 776 (1948).
[7]) Th. Curtius, J. prakt. Chem. **70**, 73 (1904).
[8]) H. **154**, 203 (1926).
[9]) Nature, **164**, 576 (1949).
[9a]) J. C. Sheehan u. V. S. Frank, Am. Soc. **72**, 1312 (1950).
[10]) H. Leuchs und Mitarb. Ber. **39**, 857 (1906); **40**, 3243 (1907); **41**, 1721 (1908).
[11]) Ber. **55**, 2943 (1922).
[12]) F. Wessely, H. **146**, 72 (1925); F. Sigmund und F. Wessely, ebenda **157**, 91 (1926); F. Wessely und F. Sigmund, ebenda **159**, 102 (1926).
[13]) Nature **164**, 889 (1949).

diese Verbindungen unter Kohlendioxyd-Abspaltung zu hochmolekularen Polypeptiden[14–18]). Man kann unter diesem Gesichtspunkt auch noch die von Heilbron und Mitarbeitern[19]) entdeckte Reaktionsfähigkeit der 2-Mercapto-thiazolone, inneren Dithiocarbarminsäure-anhydriden (V) oder die der von Mohr[20]) entdeckten Oxazolinone (Lactimone) (VI) mit Aminosäuren oder deren Estern unter Peptid-verknüpfung betrachten. Dieselbe Reaktion kommt nach Bergmann und Mitarb.[21]) auch den Azlactonen (VII) zu.



IV V VI VII

Die Umsetzung der Benzoesäure-anhydride carbobenzoxylierter Aminosäuren mit Aminosäuren verläuft glatt und rasch, wenn man zur dicken Aufschlämmung des Anhydrids in der conc. wäßrigen Lösung der zu acylierenden Aminosäure unter schwacher Kühlung die berechnete Menge von 2 Molen verd. NaOH so rasch eintropft, daß Phenolphthalein erst mit dem letzten Tropfen dauernd gerötet wird. Die nunmehr klare Lösung scheidet beim Ansäuern mit verd. Salzsäure ein Gemisch des Carbobenzoxy-peptids mit Benzoesäure aus, die mit Wasserdampf abgeblasen oder nach dem Trocknen durch Digerieren mit Petrolaether entfernt werden kann. Im Falle des Vorliegens von wasserlöslichen Reaktionsprodukten dampft man den eben kongosauren Ansatz zur Trockne, löst mit abs. Alkohol von den anorganischen Salzen und nimmt nach dem Abdampfen des Alkohols die Entfernung der Benzoesäure mit Petrolaether vor.

Es hat sich gezeigt, daß man die Peptid-Synthese auch ohne Isolierung des Anhydrids durchführen kann, wenn man nach seiner Bildung aus dem Salz der acylierten Aminosäure oder des Peptids und Benzoylchlorid in Benzonitril diese Lösung mit der wäßrigen Aminosäurelösung unter Zutropfen der berechneten Menge

[14]) M. Frankel und E. Katschalsky, Am. Soc. **65**, 1670 (1943).
[15]) R. B. Woodward und C. H. Schramm, ebenda **69**, 1551 (1947).
[16]) W. T. Astbury und C. E. Dalgliesh, Nature **162**, 596 (1948).
[17]) E. J. Ambrose und W. E. Hanby, Nature **163**, 483 (1949).
[18]) E. J. Brown und D. Coloman, Nature **163**, 834 (1949).
[19]) A. H. Cook, I. Heilbron und A. L. Levy, Chem. Soc. **1948**, 201; I. Heilbron, ebenda **1949**, 2099.
[20]) E. Mohr und F. Strohschein, Ber. **42**, 2521 (1909); J. prakt. Chem. **81**, 487 (1911).
[21]) M. Bergmann, F. Stern und Ch. Witte, A. **449**, 277 (1926).

an Natronlauge kräftig rührt oder schüttelt. Am besten aber verläuft die Reaktion, wenn man die Anhydride der acylierten Aminosäuren oder Peptide aus diesen und Benzoylchlorid oder Acetylchlorid in einem indifferenten Lösungsmittel unter Zusatz einer tertiären organischen Base herstellt. Als Base hat sich N-Aethylpiperidin besonders bewährt. Pyridin liefert kleinere Ausbeuten an manchen Peptiden, Dimethylanilin erwies sich in vielen Fällen wohl wegen seiner geringen Basizität als ungeeignet. Auf die Isolierung der Benzoylanhydride verzichtet man auch in diesem Falle: Die organische Lösung braucht nur mit der wäßrigen Aminosäure- oder Peptid-Lösung unter Zusatz von Lauge kräftig geschüttelt zu werden, wobei mit guter Ausbeute die neue Peptid-Bindung geknüpft wird.

Bei diesem Vorgehen ohne Isolierung des Anhydrids könnte der Gedanke aufkommen, daß als reaktionsfähiges Zwischenprodukt, welches zur Peptid-Synthese befähigt ist, ein Oxazolinon entstünde, da solche inneren Anhydride durch Einwirkung von Säure-halogeniden (z. B. PCl_5) auf acylierte Aminosäuren dargestellt werden können[22]). Wir konnten diese Möglichkeit jedoch dadurch ausschließen, daß wir auch aus N-Phthalyl-alanin, das ja zur Oxazolon-Bildung nicht befähigt ist, und Benzoylchlorid in Gegenwart einer tertiären Base in Benzol eine Lösung erhielten, die bereitwillig mit Anilin Carbobenzoxy-alanin-anilid ergab.

Wir haben bis jetzt auf die geschilderten Arten Carbobenzoxy-glycylglycin, Carbobenzoxy-d,l-alanyl-d,l-phenylalanin, Carbobenzoxy-glycyl-d,l-valin, Carbobenzoxy-glycyl-d,l-alanin, N-Phthalyl-glycyl-d,l-alanin, N-Phthalyl-glycyl-glycinmethylester, Carbobenzoxy-glycylglycyl-d,l-phenylalanin, Carbobenzoxy-glycyl-alanyl-glycin und Carbobenzoxyd,-l-alanyl-d,l-alanyl-d,l-alanyl-glycin dargestellt.

Zur Bestätigung der Analysenwerte, welche bei Oligopeptiden durch hartnäckig gebundenes Kristallwasser oft unsicher ausfallen, haben wir die Papierchromatographie der durch Kochen mit conc. Salzsäure erhaltenen Hydrolysate herangezogen, die hier wertvolle Dienste leistet. Sie bestätigte in allen Fällen die Strukturen der von uns synthetisierten Peptide.

Beschreibung der Versuche

(Diastereomeren-gemische werden nicht absichtlich durch Kristallisation getrennt, so daß sich bei der Nacharbeitung Schmelzpunktsdifferenzen ergeben können).

Peptid-Synthesen

a) Aus einem isolierten Anhydrid

Carbobenzoxy-d,l-alanyl-d,l-phenylalanin

3,2 g Carbobenzoxy-d,l-alaninbenzoat wurden in eine Lösung von 1,5 g d,l-Phenylalanin in 5 ccm wäßriger 2 n-Natronlauge, der 1 Tropfen Phenolphthaleinlösung zugesetzt war, eingerührt. Die Indikator-Farbe verschwand sofort, ebenso

[22]) Chemistry of Penicillin, Princeton Univ. Press 1949.

beim tropfenweisen Zusatz weiterer 2 n-Natronlauge unter gutem Umrühren, bis nach dem Verbrauch von zusätzlichen 4,8 ccm die Lösung alkalisch blieb. Es wurde nun mit verd. Salzsäure eben kongosauer gemacht und 15 Min. lang zum Entfernen der Benzoesäure Wasserdampf durch die heiße Lösung geblasen. Die klare Lösung (25 ccm) schied beim Erkalten 2,5 g des Carbobenzoxy-dipeptids vom Schmp. 139° aus.

$C_{20}H_{22}O_5N_2$ (370,2)	Ber.	C 64,83	H 6,00	N 7,56
	Gef.	» 64,54	» 5,91	» 7,64

Die Papierchromatographie des Hydrolysats (12 Stunden mit 20-proc. HCl bei 110°) ergab in Phenol die Flecken des Alanins und Phenylalanins mit ungefähr derselben Intensität des Ninhydrin-Farbstoffs.

Carbobenzoxy-glycyl-glycyl-d,l-phenylalanin

3,5 g des aus Carbobenzoxy-glycylglycin-Ag mit Benzoylchlorid in Benzonitril erhaltenen Anhydridgemischs wurden, wie oben beschrieben, mit 1,2 g Phenylalanin umgesetzt. Es wurden 2,5 g Blättchen vom Schmp. 129° erhalten.

$C_{21}H_{23}O_6N_3$ (413,2)	Ber.	C 61,0	H 5,37	N 10,16
	Gef.	» 61,3	» 5,49	» 9,74

Die Papierchromatographie des Hydrolysats bestätigte die Befunde der Mikroanalyse.

Phthalyl-glycylglycin-methylester

0,5 g Phthalylglycin-benzoat in 5 ccm Äther gelöst, wurden mit einer Lösung von 0,15 g Glycinmethylester in 5 ccm gesättigter, wäßriger Bicarbonat-Lösung 10 Min. lang geschüttelt. Nach dem Abtrennen der wäßrigen Lösung wurde der Äther mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und abgedampft. Es hinterblieb eine kristallisierte Masse vom Schmp. 202° (0,3 g).

$C_{13}H_{12}O_5N_2$ (276,1)	Ber.	C 56,50	H 4,38	N 10,14
	Gef.	» 56,69	» 4,65	» 10,09

Phthalyl-glycyl-alanin

150 mg Alanin in 10 ccm gesättigter wäßriger Bicarbonatlösung werden unter Eiskühlung kräftig mit 500 mg Phthalylglycin-benzoat geschüttelt. Dabei wird CO_2 frei. Nach etwa 30 Min. säuert man mit verd. Salzsäure an, dampft i. V. zur Trockne ein und extrahiert den festen Rückstand einige Male mit Alkohol. Die klar filtrierte, alkoholische Lösung wird auf ein kleines Volumen eingeengt und mit Wasser bis zum Auftreten einer Trübung versetzt. Nach einiger Zeit haben sich 290 mg weiße Kristalle vom Schmp. 220° ausgeschieden.

$C_{13}H_{12}O_5N_2$ (276,1)	Ber.	C 56,52	H 4,38	N 10,14
	Gef.	» 56,51	» 4,28	» 9,82

b) Ohne Isolierung des Anhydrids

Carbobenzoxy-glycyl-d,l-valin

3 g feingepulvertes, trockenes Carbobenzoxy-glycin-Na wurden in 5 ccm Benzonitril mit 1,4 g Benzoylchlorid 30 Min. unter Eiskühlung geschüttelt. Dann wurde vom Kochsalz abzentrifugiert und mit einer Lösung von 1,1 g d,l-Valin in 5 ccm 2 n-NaOH kräftig geschüttelt, während im Verlauf von 5 Min. weitere 5 ccm 2 n-NaOH zugetropft wurden. Durch die gegen Kongo mit verd. Salzsäure eben sauer gemachte Lösung leitete man anschließend 20 Min. lang Wasserdampf und ließ nun die klare, wäßrige Lösung (20—30 ccm) im Eisschrank erkalten. Es schieden sich 2,5 g Kristalle aus, von denen abgesaugt wurde. Schmp. 146°.

$C_{15}H_{20}O_5N_2$ (308,2)	Ber.	C 58,43	H 6,55	N 9,08
	Gef.	» 58,46	» 6,42	» 9,14

Die Papierchromatographie des Hydrolysats bestätigte die Ergebnisse der Mikroanalyse.

Darstellung der Anhydride aus den acylierten Aminosäuren oder Peptiden in Gegenwart organischer Basen und direkte Verwendung zu Peptid-Synthesen

Carbobenzoxy-glycin-anilid

2,1 g Carbobenzoxyglycin wurden in 8 ccm Benzol mit 1,13 g N-Aethylpiperidin*) versetzt, wobei geringe Erwärmung eintrat. Zu dieser Lösung gab man nun 1,4 g Benzoylchlorid und ließ 10 Min. bei Zimmertemperatur stehen. Dabei schied sich ein kristallisierter Niederschlag, wohl das Hydrochlorid der Base, ab. Man versetzte, ohne auf diese Abscheidung Rücksicht zu nehmen, mit 2 ccm Anilin und verdampfte i. V. Der Rückstand wurde mit verd. Salzsäure digeriert, filtriert, mit verd. NaOH, dann mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. 2 g Anilid vom Schmp. 144°. Der Mischschmp. mit einer authentischen Probe war ohne Depression.

Dieselbe Umsetzung gelang auch, als man an Stelle des Aethylpiperidins Pyridin verwendete, ebenso beim Ersatz des Benzoylchlorids durch Acetylchlorid.

N-Phthalyl-d,l-alanin-anilid

1,1 g N-Phthalyl-alanin in 5 ccm Benzol und 1 g N-Aethylpiperidin mit 0,7 g Benzoylchlorid 10 Min. stehen lassen, dann 1 ccm Anilin zugeben und wie oben aufarbeiten. 1 g Anilid vom Schmp. 162°.

$C_{17}H_{14}O_3N_2$ (294,1) Ber. N 9,53 Gef. N 9,39

Carbobenzoxy-glycyl-d,l-alanin

2 g Carbobenzoxy-glycin in 5 ccm Benzonitril und 1,1 g Aethylpiperidin wurden unter Eiskühlung mit 1,4 g Benzoylchlorid versetzt und 10 Min. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Diese Lösung wurde dann mit einer solchen von 0,9 g Alanin in 5 ccm 2 n-NaOH kräftig unter tropfenweisem Zusatz von weiteren 5 ccm 2n-NaOH geschüttelt. Daraufhin wurde das Benzonitril durch Ausäthern entfernt, die wäßrige Schicht mit verd. Salzsäure angesäuert, nachdem durch kurzes Evakuieren der Äther daraus entfernt war. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. 2 g Carbobenzoxy-dipeptid vom Schmp. 176°.

$C_{13}H_{16}O_5N_2$ (280,3)	Ber.	C 55,70	H 5,78	N 10,00
	Gef.	» 55,44	» 6,13	» 10,18

Die Papierchromatographie des Hydrolysats ergab die Flecken des Glycins und Alanins in gleicher Stärke.

Carbobenzoxy-glycyl-alanyl-glycin

1,9 g Carbobenzoxy-glycin, wie oben, mit einer Lösung von 1,5 g Alanylglycin umsetzen und wie oben aufarbeiten. Es wurden 2,2 g Carbobenzoxy-tripeptid vom Schmp. 145° erhalten.

$C_{14}H_{19}O_6N_3$ (337,2)	Ber.	C 53,40	H 5,70	N 12,46
	Gef.	» 53,36	» 5,49	» 12,34

Im Papierchromatogramm des Hydrolysats war neben einem starken Glycinfleck ein schwächerer des Alanins zu beobachten.

*) Den Farbwerken Höchst, vorm. Meister, Lucius und Brüning, möchten wir an dieser Stelle für die Überlassung dieses Präparats besonders danken.

Carbobenzoxy-d,l-alanyl-d,l-alanyl-d,l-alanyl-glycin

Aus 2,16 g Carbobenzoxy-alanyl-alanin und 1,35 g Alanyl-glycin in der angegebenen Weise nach 30 Min. langem Schütteln der organischen mit der wäßrig-alkalischen Lösung. Das Carbobenzoxy-tetrapeptid ist in Äther sehr schwer löslich, so daß die beim Ansäuern mit ausgefällte Benzoesäure durch Extraktion mit diesem Lösungsmittel entfernt werden konnte. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden schließlich 2,5 g des Peptids vom Schmp. 229° erhalten.

$C_{19}H_{26}O_7N_4$ (422,2)	Ber.	C 53,97	H 6,29	N 13,26
	Gef.	» 54,32	» 6,58	» 12,85

Im Papierchromatogramm des Hydrolysats war neben einem schwachen Glycin- ein kräftiger Alanin-Fleck zu beobachten.

Frl. E. Crummenerl und Frl. R. Grützner, die im Mikrolaboratorium des Kaiser-Wilhelm-Instituts für med. Forschung, Heidelberg, sämtliche Analysen ausgeführt haben, danken wir bestens.

Mitteilungen aus dem chemischen Laboratorium der Universität München, Biochemische Abteilung

Nachweis der Phosphorylierung bei der alkoholischen Gärung durch lebende Hefe*)

Von *Feodor Lynen* und *Robert Koenigsberger*[1])

(Mit 5 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 24. April 1950)

Wenn heute Weg und Mechanismus der anaeroben Zuckerspaltung zu Alkohol und Kohlendioxyd, wie sie in der Hefe, den Schimmelpilzen und den höheren Pflanzen angetroffen wird, bis in Einzelheiten bekannt sind, so hat Eduard Buchner durch die ihm zum erstenmal gelungene Abtrennung des dabei wirksamen Fermentsystems von der Zelle und Überführung in homogene Lösung eine ganz wesentliche Voraussetzung dazu geschaffen. Denn nur durch das Studium der enzymatischen Vorgänge im Extrakt war es möglich, die 12 Zwischenprodukte der Gärung zu identifizieren und die sie untereinander verbindenden chemischen Reaktionen aufzuklären.

Bei einer Betrachtung des Gesamtvorgangs tritt aber ein wesentlicher Unterschied zwischen der Gärung durch lebende Hefe und durch zellfreie Säfte zutage. Wenn man geringe, von der Hefe assimilierte Anteile außer Betracht läßt, wird Zucker in der lebenden

*) Herrn Prof. O. Meyerhof zum 65. Geburtstag gewidmet.

[1]) Dissertation München 1949.

Zelle quantitativ nach der bekannten Gay-Lussac-Gleichung zu Alkohol und CO_2 vergoren:

$$1 \text{ Glucose} \longrightarrow 2 \text{ Alkohol} + 2\ CO_2.$$

Im zellfreien Saft dagegen kommt eine Gärung nur in Gegenwart und unter Verbrauch von anorganischem Phosphat zustande, das mit der Hälfte des umgesetzten Zuckers verestert als Fructose-1,6-diphosphat liegen bleibt. Harden und Young stellten für diesen Vorgang die berühmte Bilanzgleichung auf:

$$2 \text{ Glucose} + 2 \text{ Phosphat} \longrightarrow 2 \text{ Alkohol} + 2\ CO_2 + \text{Fructose-diphosphat}.$$

Dieser Unterschied war ein Anlaß, die Identität der Reaktionsfolge in lebenden Zellen und Hefesaft in Zweifel zu ziehen und zu vermuten, daß in der lebenden Zelle im Gegensatz zum Vorgang in Lösung der Zucker ganz oder teilweise ohne Beteiligung des Phosphats vergoren wird[2] [3]).

O. Meyerhof, dem ein hervorragender Anteil an der Entwirrung der Vorgänge im Hefesaft zukommt, gab dieser Erscheinung eine andere Deutung[4]). Nach seiner, durch gewichtige Argumente gestützten Annahme sind die Intermediärreaktionen der Gärung in beiden Systemen identisch. Die Gärung nach Harden-Young kommt nur dadurch zustande, daß die bei der Spaltung einer Molekel Traubenzucker in je 2 Molekeln Alkohol und CO_2 gleichzeitig aus Adenosindiphosphat und anorganischem Phosphat gebildeten 2 Molekeln Adenosintriphosphat im Hefesaft ihre Phosphatgruppen auf eine zweite Molekel Glucose unter Bildung von Hexosediphosphat übertragen, während sie in der lebenden Hefe durch Adenosintriphosphatase hydrolytisch zu Adenosindiphosphat und anorganischem Phosphat gespalten werden, die beide dann dem Gärungsprozeß wieder zur Verfügung stehen. Die Gärung der lebenden Hefe ist im stationären Zustand durch ein „dynamisches Gleichgewicht" ausgezeichnet, wobei die die Gärung begleitende Phosphorylierung von der Dephosphorylierung an der Phosphatase wettgemacht wird.

Der Unterschied zwischen intakter Hefe und Hefesaft beträfe demnach nur das Ferment Adenosintriphosphatase, das in der lebenden Zelle in aktiver Form vorhanden ist, aber bei der Bereitung des Safts inaktiviert wird. Und in der Tat läßt sich die Saftgärung, wie der eine von uns fand[5]), durch Zugabe von mit flüssiger Luft plasmolysierter Hefe, bei welcher Behandlung die Adenosintriphosphatase großenteils erhalten bleibt, auf eine Gärung nach

[2]) F. F. Nord, Erg. Enzymf. 8, 149 (1939).
[3]) R. Nilsson, Naturw. 31, 25 (1943).
[4]) O. Meyerhof, Erg. Physiol. 39, 10 (1937).
[5]) F. Lynen, A. 539, 1 (1939).

Gay-Lussac umstellen, oder noch einfacher und überzeugender, nach Versuchen Meyerhofs[6]), durch Zugabe eines gereinigten Adenosintriphosphatase-Präparates aus Kartoffeln in geeigneter Konzentration[7]).

Auf der anderen Seite war man aber auch bestrebt, eine Beteiligung der Phosphorsäure am Gärvorgang in der lebenden Hefe auf direktem Weg nachzuweisen. Die ersten Versuche in dieser Richtung stammen von M. Lewitow[8]), M. G. Macfarlane[9]), K. Kruyk und V. Klingmüller[10]), sowie A. Mirski und E. Wertheimer[11]), welche alle die Änderungen im Phosphatgehalt der Zellen während der Gärung verfolgten und eine Beteiligung der Phosphorsäure einwandfrei qualitativ nachweisen konnten. Übereinstimmend fanden die verschiedenen Autoren, daß nach Zugabe von Zucker anorganisches Phosphat aus der Hefe verschwindet und erst wieder erscheint, wenn die Gärung nach Verbrauch des Kohlenhydrats zu Ende gelaufen ist. Das verschwundene Phosphat geht dabei zum Teil in organische Bindung über und wurde dort als Fructose-1,6-diphosphat[9])[10]), bei Vergiftung mit Fluorid auch als Phosphoglycerinsäure[9]) identifiziert. Nimmt man die Mitteilung W. Kießlings[12]) aus allerletzter Zeit hinzu, dem es gelang auch die Bildung von Triosephosphat bei der vitalen Gärung nachzuweisen, dann kann auf Grund all dieser Versuche kein Zweifel mehr bestehen, daß auch in der lebenden Zelle die Zuckerspaltung nach demselben Mechanismus erfolgt wie im zellfreien Extrakt. In diesem Zusammenhang sind auch Versuche mit Hefe und durch ^{32}P radioaktiv indiziertem Phosphat zu erwähnen, welche den von Meyerhof geforderten „dynamischen Zustand" ebenfalls eindeutig erkennen lassen[13]).

Jedoch alle diese Versuche schließen den Einwand nicht aus, daß in der lebenden Hefe Zucker zwar zu einem Teil über die phosphorylierten Zwischenstufen vergoren wird, daß aber daneben noch ein zweiter, „phosphatfreier" Mechanismus tätig ist.

Um diesen Einwand zu widerlegen, muß das qualitative Experiment durch das quantitative ersetzt werden, d. h. es muß die experimentell ermittelte Phosphorylierungs- oder Dephosphorylierungsgeschwindigkeit mit dem Gärvorgang in Beziehung gebracht werden.

---

[6]) Jl. Biol. Chem. **157**, 105 (1945).

[7]) Vgl. auch W. A. Engelhardt und I. F. Seitz, Biochimia **12**, 250 (1947).

[8]) Bio. Z. **284**, 86 (1936).

[9]) Bioch. Jl. **30**, 1369 (1936); **33**, 565 (1939).

[10]) Bio. Z. **300**, 343 (1939).

[11]) Enzym. **7**, 58 (1939).

[12]) Biochim. Biophys. Acta **4**, 193 (1950).

[13]) E. Juni, M. D. Kamen, J. M. Reiner und S. Spiegelmann, Arch. Bioch. **18**, 387 (1948); S. Spiegelmann, M. Kamen und M. Sußmann, Arch. Bioch. **18**, 409 (1948).

Und zwar ist zu fordern, daß in der lebenden Zelle genau wie im Macerationssaft nach der schon erwähnten Bilanzgleichung:

$$\text{Glucose} + 2\,\text{ADP} + 2\,\text{Phosphat} \longrightarrow 2\,\text{Alkohol} + 2\,CO_2 + 2\,\text{ATP}^{14})$$

für jede Molekel CO_2 eine Molekel anorganisches Phosphat verschwindet. Oder aber, da ja die lebende Hefe im Gegensatz zum Hefesaft über einen entsprechenden Dephosphorylierungs-Mechanismus verfügt, daß für jede Molekel CO_2 gleichzeitig auch wieder eine Molekel Orthophosphat in Freiheit gesetzt wird, gemäß der Dephosphorylierungs-Gleichung:

$$2\,\text{ATP} + 2\,H_2O \longrightarrow 2\,\text{ADP} + 2\,\text{Phosphat}^{15}).$$

Zu unseren Versuchen kam Bäckerhefe der Hefefabrik Oberkotzau in Anwendung, die im allgemeinen vor dem Versuch in wäßriger Suspension 3 Stunden lang unter Sauerstoff verarmt, dann abzentrifugiert und mit frischem Wasser gewaschen worden war. Wenn nichts anderes angegeben, wurden 2 g dieser Hefe mit m/50-Citratpuffer, p_H 5,4, auf 100 ccm aufgefüllt und diese Suspension verwendet. Dazu wurde sie in eine zylindrische Nährbodenflasche (Schott-Jena, 300 ccm) gegeben und, um Diffusionsphänomene weitgehend auszuschließen, maschinell kräftig durchgerührt. Um strikt anaerobe Bedingungen zu gewährleisten, leiteten wir einen ständigen Strom hochgereinigten Stickstoffs durch die Suspension.

Zur *Phosphatbestimmung* wurden jeweils 10 ccm dem Versuchsansatz entnommen, zu 5 ccm 20-proc. Trichloressigsäure-Lösung gegeben. Nach dem Zentrifugieren wurde in einem aliquoten Teil der überstehenden Lösung das anorganische Phosphat kolorimetrisch nach M. Martland und R. Robinson[16]) bestimmt (Pulfrich-Photometer, Filter S 72). Die Phosphatwerte sind durchwegs in mg PO_4''' pro 200 mg Hefe (trocken) angegeben.

Um die Phosphatänderungen besser verfolgen zu können, arbeiteten wir bei 15°, in einigen Versuchen auch bei 0°. Unter diesen Bedingungen beträgt die Gärungsgröße unserer Hefe, die in der Warburg-Apparatur gemessen wurde

$$\text{bei } 15^\circ\colon\ Q^{N_2}_{CO_2} = +80;\quad \text{bei } 0^\circ\colon\ Q^{N_2}_{CO_2} = +10\ ^{17}).$$

Dies entspricht auf 200 mg Hefe (trocken) umgerechnet einer Ab- bzw. Zu-nahme des Phosphats von

$$\text{bei } 15^\circ\colon\ 0{,}535\ \text{mg } PO_4/30\ \text{Sek.}\quad \text{bzw. bei } 0^\circ\colon\ 0{,}174\ \text{mg } PO_4/\text{Min.}$$

Zuerst bestimmten wir die Geschwindigkeit, mit welcher das anorg. Phosphat in der Hefezelle abnimmt, wenn unter anaeroben

[14]) Diese Bilanzgleichung ist die Summe der 12 Intermediärreaktionen der Gärung (vgl. S. 133). ATP = Adenosintriphosphat, ADP = Adenosindiphosphat.

[15]) Diese Gleichung ist eine Bilanzgleichung und läßt zunächst noch offen, ob die Spaltung des ATP rein phosphatatisch oder im Zusammenhang mit Synthesen erfolgt (vgl. F. Lynen, Naturw. 30, 398 (1942); F. Lipmann, Adv. Enzym. 1, 99 (1941)).

[16]) Bioch. Jl. 20, 848 (1926); vgl. auch: F. Lynen und H. Holzer, A. 563, 213 (1949).

[17]) mm^3 CO_2 pro 1 mg Hefe (trocken) pro 1 Std.

Bedingungen durch Zugabe von Zucker eine Gärung ausgelöst wird. Denn es war zu vermuten, daß man unter diesen Bedingungen ein Abbild der maximalen Phosphorylierungs-Kapazität der Hefe bekommt, da ja im ersten Augenblick die rückläufige Reaktion der Dephosphorylierung noch keine Rolle spielen kann. Sie tritt erst in dem Maße auf den Plan, wie sich phosphorylierte Zwischenprodukte der Gärung bilden.

Figur 1 gibt das Ergebnis eines derartigen Versuchs wieder. An Stelle der geforderten 0,535 mg PO_4/30 Sek. findet man nur eine Phosphatabnahme von 0,170 mg PO_4/30 Sek., also einen viel zu geringen Wert. Es wäre aber falsch daraus den Schluß zu ziehen, daß nur etwa ein Drittel des Zuckers unter Beteiligung von Phosphorsäure vergoren wird. Denn wie leicht einzusehen ist, läßt sich auf diese Weise das *maximale* Phosphorylierungsvermögen der Hefe überhaupt nicht messen. Dazu seien die zwölf im folgenden aufgeführten Reaktionsschritte der Gärung betrachtet:

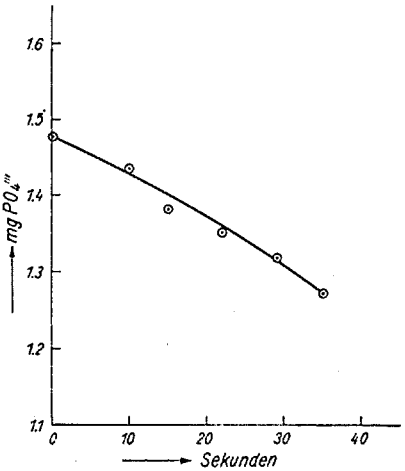


Fig. 1. Messung der Phosphorylierung bei der Gärung
100 ccm Hefesuspension 10 Min. unter N_2. Zur Zeit 0: 2 ccm 20-proc. Glucoselösung zugesetzt. T = 15°.

1. Glucose + ATP ⟶ Glucose-6-ph + ADP *)
2. Glucose-6-ph ⇄ Fructose-6-ph
3. Fructose-6-ph + ATP ⟶ Fructose-1,6-diph + ADP
4. Fructose-1,6-diph ⇄ Glycerinaldehyd-3-ph + Dioxyaceton-ph
5. Dioxyaceton-ph ⇄ Glycerinaldehyd-3-ph
6. 2 Glycerinaldehyd-3-ph + 2 Phosphat + 2 Pyr^+ ⇄ [2 Glycerinsäure-1,3-diph + 2 Pyr-H + 2 H^+
7. 2 Glycerinsäure-1,3-diph + 2 ADP ⇄ 2 Glycerinsäure-3-ph + 2 ATP
8. 2 Glycerinsäure-3-ph + 2 Glycerinsäure-2,3-diph ⇄ 2 Glycerinsäure-2,3-diph + 2 Glycerinsäure-2-ph
9. 2 Glycerinsäure-2 ph ⇄ 2 Brenztraubensäure-ph + 2 H_2O
10. 2 Brenztraubensäure-ph + 2 ADP ⇄ 2 Brenztraubensäure + 2 ATP
11. 2 Brenztraubensäure ⟶ 2 Acetaldehyd + 2 CO_2
12. 2 Acetaldehyd + 2 Pyr-H + 2 H^+ ⇄ 2 Alkohol + 2 Pyr^+

*) Abkürzungen: -ph = -phosphat; ATP = Adenosintriphosphat; ADP = Adenosindiphosphat; Pyr^+ = Codehydrase I; Pyr-H = Hydrocodehydrase.

Wie man sieht, ist bei den fünf ersten Reaktionen anorganisches Phosphat überhaupt nicht beteiligt. Der Zucker wird zwar zweifach phosphoryliert, aber dies geschieht auf Kosten des in der Hefe zu Beginn des Versuchs schon vorhandenen Adenosintriphosphats, also auf Kosten *gebundenen* Phosphats. Erst die an sechster Stelle stehende Dehydrierung des Glycerinaldehyd-phosphats bringt anorganisches Phosphat zum Verschwinden. Nach dem Zugeben des Zukkers dauert es daher einige Zeit bis Glycerinaldehydphosphat die ihm im stationären Zustand der Gärung zukommende Konzentration erreicht hat und dann erst mit maximaler Geschwindigkeit umgesetzt wird. Übrigens ist diese „Angärung", was die CO_2-Entwicklung betrifft, schon seit langem bekannt und wurde auch hinsichtlich der Phosphorylierung bereits vor einigen Jahren in Versuchen von Macfarlane[9]) und von Lynen[18]) beobachtet und beschrieben. Das Maximum der Gärung und mithin auch der Phosphorylierung kann somit von lebender Hefe erst einige Zeit — wie Fig. 2 erkennen läßt, etwa 2 Minuten — nach Zugabe des Zuckers erreicht werden, zu einem Zeitpunkt also, wo wegen der im Verlauf dieser Angärung gebildeten phosphorhaltigen Zwischenprodukte auch schon die Dephosphorylierung in Aktion getreten ist. Was man dann mißt ist nicht mehr die reine Phosphorylierung, sondern nur noch die Differenz zwischen Phosphorylierung und Dephosphorylierung. Die Geschwindigkeit der Phosphorylierung wäre demnach nur dann exakt zu messen, wenn es gelänge, die Dephosphorylierung selektiv zu hemmen. Unsre Bemühungen in dieser Richtung blieben erfolglos; wir fanden keine Substanz dieser Wirkung und kamen erst weiter, als wir den umgekehrten Weg einschlugen und an Stelle der Phosphorylierung die Dephosphorylierung quantitativ zu messen versuchten.

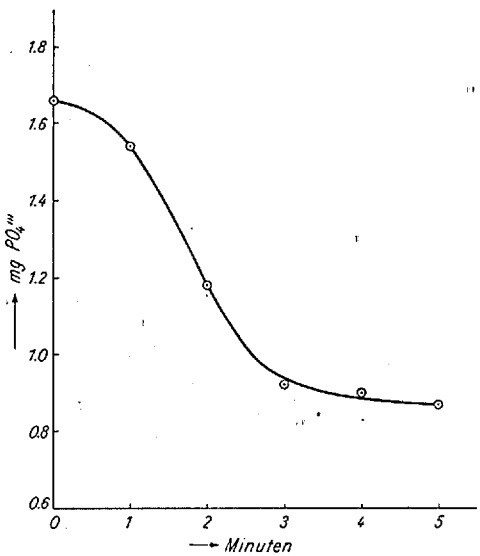


Fig. 2. Phosphorylierung während der Gärung
Ansatz analog Fig. 1.

[18]) A. 546, 120 (1941); vgl. Fig. 2 und 5.

Wir gehen dazu von gärender Hefe aus, die sich bereits in der auf die „Angärung" folgenden, „stationären Phase" befindet, wo wegen der Gleichheit von Phosphorylierung und Dephosphorylierung die Orthophosphat-Konzentration keinen wesentlichen Änderungen mehr unterliegt (vgl. Fig. 2). Werden jetzt durch Zugabe eines spezifisch wirkenden Hemmstoffs Gärung und Phosphorylierung aufgehoben, dann tritt die Dephosphorylierung isoliert in Erscheinung und kann quantitativ verfolgt werden.

Unter den verschiedenen Hemmstoffen der Gärung, von denen Fluorid und Jodacetat die bekanntesten sind, fiel unsre Wahl auf die *Blausäure*, die nach den Untersuchungen O. Warburgs[19]) in m/100-Lösung halbe Hemmung der Gärung bewirkt und, wie wir mit unsrer Hefe bestätigen konnten, in fünf- bis zehnfach höherer Konzentration die Gärung völlig zum Erliegen bringt. Es ist ein Vorzug der im physiologischen Gebiet undissoziierten Blausäure und zeichnet sie vor der Jodessigsäure aus, daß wegen des ungehinderten Eindringens in die Zelle ihre Wirkung eine momentane ist. Fluorid mußte ausscheiden, weil es bekanntermaßen außer die Enolase zu inaktivieren auch direkt in phosphatatische Reaktionen hemmend eingreift. So weit unsre Beobachtungen reichen, ist Blausäure in dieser Hinsicht ungefährlich.

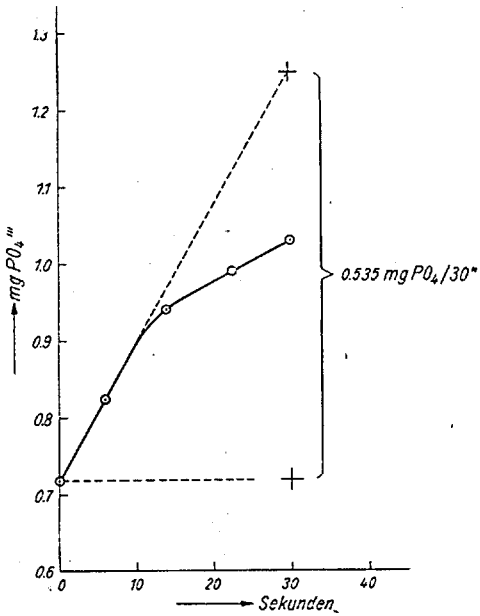


Fig. 3.
Dephosphorylierung in lebender Hefe
100 ccm Hefesuspension mit 10 ccm 20-proc. Glucoselösung 15 Min. unter N_2 inkubiert. Dabei nimmt anorg. Phosphat von 1,985 auf 0,720 mg PO_4'''/200 mg Hefe ab. Zur Zeit 0 Blausäure zugesetzt (je 10 ccm Versuchslösung 0,8 ccm einer frisch bereiteten Mischung aus 1 T. 2m-KCN-Lösung und 1 T. 2n-H_2SO_4) und Gasstrom abgestellt.

Setzt man ruhender Hefe Blausäure zu, dann ist nichts Auffälliges wahrzunehmen. Führt man denselben Versuch aber mit einer in kräftiger Gärung begriffenen Hefe aus, dann wird, wie aus Fig. 3

[19]) Bio. Z. **165**, 196 (1925).

zu entnehmen ist, anorganische Phosphorsäure aus organischen Phosphaten wieder in Freiheit gesetzt. Die Geschwindigkeit dieser Dephosphorylierung ist in den ersten Sekunden am höchsten und nimmt in den folgenden ab, zweifellos wohl infolge Erschöpfung des Bestands an organischen Phosphaten der Gärung. Uns interessiert die Anfangsgeschwindigkeit gleich nach Zugabe der Blausäure, deren Wert durch die Neigung der Tangente im Ursprung der Kurve bestimmt ist. Wir fanden in einer größeren Zahl derartiger Versuche, so wie in dem hier wiedergegebenen (Fig. 3), gerade den erwarteten Wert von 0,535 mg anorg. PO_4/30 Sekunden, in vollkommener Übereinstimmung mit der Gärgröße der Hefe, und haben damit den endgültigen Beweis erbracht, daß die alkoholische Gärung in der lebenden Zelle *ausschließlich* über die Zwischenprodukte des Embden-Meyerhof-Schemas erfolgt, also denselben Weg einschlägt wie im zellfreien Saft.

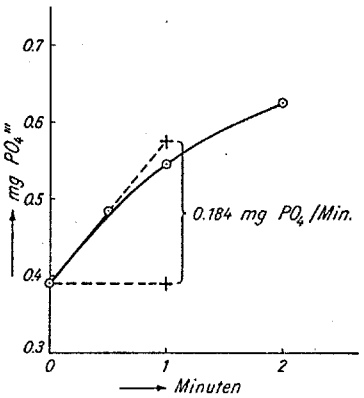


Fig. 4.

Dephosphorylierung bei 0°
50 ccm zuckerhaltige Hefesuspension (8 g feuchte Hefe, 1 g Glucose enthaltend) zuerst 10 Min. bei 20° inkubiert, dann zum Versuch in ein Eisbad überführt. Zur Zeit 0 (= 5 Min. nach Überführung ins Eisbad) je 10 ccm Versuchslösung 1 ccm m-HCN zugesetzt. Hier und im Versuch zu Fig. 5 zur PO_4'''-Bestimmung nur je 5 ccm entnommen.

In Fig. 4 ist ein Versuch wiedergegeben, der bei 0° ausgeführt wurde. Entsprechend der stark erniedrigten Gärung erfolgt die Dephosphorylierung hier wesentlich langsamer als bei 15°; aber der Phosphatanstieg nach Zugabe der Blausäure mit 0,184 mg PO_4'''/Min. steht wieder in guter Übereinstimmung mit der im Parallelansatz ermittelten CO_2-Bildung (vgl. S. 132).

Bei dieser Temperatur wurde der Vorgang der Dephosphorylierung über einen längeren Zeitraum verfolgt (Fig. 5). Es wurde beobachtet, daß an die erste schnelle Reaktion, die nach etwa 1 bis 2 Minuten abgeklungen ist, sich ein sehr viel länger anhaltender, etwa dreimal langsamer verlaufender Vorgang anschließt, als dessen Folge erst die Hauptmenge des bei der Gärung gebundenen Phosphats wieder in Freiheit gesetzt wird. Schon aus der Kinetik geht hervor, daß diese Fraktion, im Gegensatz zum anorganischen Phosphat der ersten Phase, nicht aus Zwischenprodukten der Gärung stammen kann. Wie wir vermuten, handelt es sich hier um die Spaltung komplexer Phosphate, die während der Gärung aufgebaut wurden, und zwar auf Kosten des bei diesem Prozeß gebildeten Adenosintriphosphats. Die rasche Spaltung nach Unterbrechung der Gärung läßt

aber erkennen, daß ihre „Umsatz-Zahl" ("turnover-number") recht beträchtlich ist. Nach orientierenden Versuchen, die in Zukunft noch weiter ausgebaut werden sollen, gehört dieser Fraktion unter anderem das in Trichloressigsäure unlösliche Metaphosphat der Hefezelle an, mit dessen physiologischem Verhalten in letzter Zeit neben anderen insbesondere J. M. Wiame[20]) sich sehr intensiv beschäftigt hat. Seine Feststellung einer Korrelation zwischen energieliferndem Stoffwechsel und Synthese des Metaphosphats deckt sich mit unsern Erfahrungen. Das gleiche gilt von der Beobachtung Juni, Kamen, Reiner und Spiegelmans[13]) an mit ^{32}P markierten Hefezellen, wonach diese Metaphosphat-Fraktion wegen ihrer verhältnismäßig hohen Radioaktivität am Phosphat-Kreislauf der lebenden Zelle lebhaften Anteil nimmt. In diesem Zusammenhang mag der Hinweis erlaubt sein, daß mit unsrer Methode die Umsatz-Zahl eines Phosphats ohne wesentlichen experimentellen Aufwand bestimmt werden kann und hinsichtlich der damit erzielbaren Genauigkeit der "tracer"-Methode nicht nachstehen, eher sogar überlegen sein dürfte. Auch in dieser Richtung sind Versuche geplant.

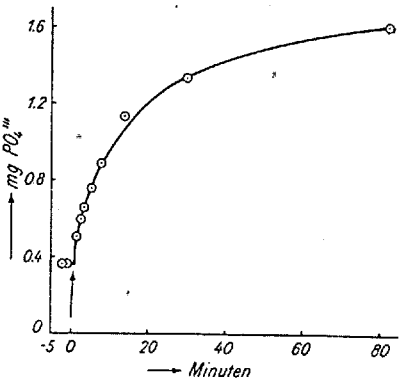


Fig. 5. Dephosphorylierung bei 0°
75 ccm zuckerhaltige Hefesuspension (6 g Hefe, 1,5 g Glucose enthaltend) zuerst 10 Min. bei 20°, dann noch 10 Min. im Eisbad gehalten. Zur Zeit 0 (↑) Blausäure (1 ccm m-HCN/10 ccm Lösung) zugesetzt. Wie aus PO_4'''-Bestimmungen an den 1 und 2 Min. vor Zugabe der Blausäure entnommenen Proben hervorgeht, war stationäre Phase erreicht.

Hinsichtlich des Angriffspunktes der Blausäure im Fermentsystem der Gärung muß man nach O. Warburg [21]) wohl in erster Linie an eine Hemmung der Zymohexase (= Aldolase) denken, deren Wirkungsgruppe ein Schwermetall ist. Aber man wird vielleicht auch noch eine Reaktion von Blausäure mit Phosphoglycerinaldehyd unter Bildung des Cyanhydrins in Erwägung ziehen müssen. Dafür könnte sprechen, daß die Dephosphorylierung in unsern Versuchen unmittelbar nach Zugabe der Blausäure mit maximaler Geschwindigkeit einsetzt, also die Phosphorylierung momentan abgestoppt wird. Bei einer spezifischen Hemmung der Zymohexase würde man aber erwarten, daß zunächst bei der Dehydrierung von

[20]) Biochim. Biophys. Acta **1**, 234 (1947); Jl. Biol. Chem. 178, 919 (1949).
[21]) Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten, Berlin 1946.

Phosphoglycerinaldehyd noch Phosphorsäure gebunden wird bis die im stationären Zustand der Gärung anwesenden Triosephosphate aufgezehrt sind. Diese Frage wird sich wahrscheinlich nur durch Trennung und Identifizierung der säurelöslichen Phosphate der Hefe vor und nach Zugabe der Blausäure definitiv entscheiden lassen.

Eine nachhaltige Wirkung besitzt Blausäure in der von uns angewandten hohen Konzentration nicht. Wäscht man Hefe, die 3 Stunden lang mit m/10-Blausäure bei 15° in Berührung war, mit Wasser aus, dann vergärt sie nachher Traubenzucker mit fast derselben Geschwindigkeit wie frische Hefe.

Was schließlich den Mechanismus der Dephosphorylierung betrifft, so können wir vorerst darüber keine Aussage machen. Die Versuche Meyerhofs[22]) aus letzter Zeit an „intakter Trockenhefe" machen es aber recht wahrscheinlich, daß die Spaltung am Adenosintriphosphat selbst einsetzt. Es erhebt sich dann aber die interessante Frage, warum in ruhender Hefe, die keinen Zucker vergärt, Adenosintriphosphat beständig ist. Denn es ist daran zu erinnern, daß Macfarlane[9]) bei der Analyse in gärender Hefe nicht mehr davon fand als in ruhender Hefe. Wir sehen vorerst keine andere Möglichkeit der Erklärung, als daß die Adenosintriphosphatase der Hefe während der Ruhe gehemmt ist oder aber, daß Substrat und Ferment in der ruhenden Hefe räumlich getrennt sind und erst bei der Gärung miteinander in Berührung kommen.

Nachdem unsre Versuche bewiesen haben, daß in Hefe *kein* phosphorfreier Gärungsmechanismus existiert, wäre es interessant in Fusarien, wo nach den Untersuchungen F. F. Nords[23]) die Spaltung des Zuckers ohne Beteiligung der Phosphorsäure erfolgen soll, danach zu fahnden. Möglicherweise könnte auch hier mit Hilfe der Blausäurevergiftung eine endgültige Entscheidung getroffen werden.

[22]) Jl. Biol. Chem. 180, 575 (1949).
[23]) F. F. Nord und R. P. Mull, Adv. Enzym. 5, 165 (1945).

Über den aeroben Phosphatbedarf der Hefe III.

Labil an die Struktur gebundenes Phosphat in lebender Hefe

Von *Helmut Holzer* und *Feodor Lynen*

(Mit 2 Figuren im Text)

Verbindungen der Phosphorsäure spielen als Zwischenprodukte des Stoffwechsels eine wesentliche Rolle. Zu ihrer analytischen Erfassung werden im allgemeinen die zu untersuchenden Zellen mit Trichloressigsäure-Lösungen (TES) behandelt, dabei die Zellen zerstört und das im austretenden Zellsaft vorhandene Eiweiß gefällt. Im Filtrat liegen die „säurelöslichen Phosphate" vor. Als „anorgani-

sches Phosphat" wird das in den TES-Filtraten direkt bestimmbare Phosphat bezeichnet. Die Auffindung von bereits in kalter TES hydrolysierbaren Acylphosphaten als Zwischenprodukte des Stoffwechsels[1][2]) gab Anlaß, den Begriff „anorganisches Phosphat" bei der TES-Methode mit Vorsicht zu verwenden[3]).

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß in lebenden Hefezellen ein Teil des mit TES bestimmbaren anorganischen Phosphates säure- und hitze-empfindlich an die Zellstruktur gebunden ist. Während die Konzentration an Acylphosphaten in lebender Hefe unbedeutend ist[4]), ist es notwendig, auf Grund der beträchtlichen Menge an „labilem Strukturphosphat" die Werte für anorganisches Phosphat, die mit der TES-Methode erhalten werden, weitgehend zu korrigieren.

Friert man Hefe oder Hefesuspensionen in flüssiger Luft ein, so werden die Zellwände durchlässig und nach Auftauen und Zentrifugieren resultiert eine klare überstehende Lösung, die Eiweiß und andere organische und anorganische Zellsaftbestandteile enthält. Der gleichzeitig erhaltene Bodensatz ist aus zwei Phasen zusammengesetzt; die eine ist identisch mit der überstehenden Lösung, während die andere die in Wasser unlöslichen Bestandteile enthält. Ihr Volumen, das wir als „feste Phase" bezeichnen, läßt sich nach Auswaschen und Trocknen (bei 90°) des Bodensatzes bestimmen. Die „flüssige Phase", die sich aus der überstehenden und der im Bodensatz vorhandenen Lösung zusammensetzt, ist demnach die Differenz zwischen dem Gesamtvolumen der aufgetauten Hefesuspension und der festen Phase. Setzt man der aufgetauten Suspension Acetat oder Oxalat zu, so verteilen sich, wie im Versuchsteil zu sehen ist, beide Ionen völlig gleichmäßig in der gesamten flüssigen Phase. Daraus folgt, daß die Zellmembran durch das Einfrieren auch für mehrwertige Ionen, wie z. B. Oxalat, durchlässig geworden ist, während sie in der lebenden Hefe für solche Ionen wenig durchlässig oder sogar impermeabel ist[5]).

Da bei einem p_H von 5 — 6, wie es die aufgetaute Hefe zeigt, Phosphorsäure als primäres oder sekundäres Ion vorliegt, sollte sich auch das anorganische Phosphat, vorausgesetzt daß es wirklich als freies Orthophosphat vorliegt, gleichmäßig in der gesamten flüssigen Phase verteilen. Nach dem Auftauen und Zentrifugieren von gefrorenen Hefesuspensionen müßte man demnach im Bodensatz so viel Phosphorsäure finden, wie der in ihm enthaltenen flüssigen Phase entspricht.

---

[1]) E. Negelein und H. Brömel, Bio. Z. **303**, 132 (1939).
[2]) F. Lipmann, Jl. Biol. Chem. **134**, 463 (1940).
[3]) F. Lynen, A. **546**, 134 (1941).
[4]) H. Holzer, A. **564**, 234 (1949).
[5]) F. Lynen, A. **554**, 40 (1943).

Tab. 1. Verteilung des anorganischen Phosphates in der Hefezelle 60-proc. Hefesuspension. 2-ccm-Proben wurden nach Einfrieren zentrifugiert. Es resultieren 1,16 ccm Filtrat und 0,84 ccm Bodensatz (im übrigen siehe S. 147).

	Verarmte Hefe (Wasser, Gas: O_2)	Atmende Hefe (4% Glucose, Gas: O_2)	Gärende Hefe (4% Glucose, Gas: CO_2)
mg PO_4'''/ccm in der überstehenden Lösung	1,50	0,735	0,762
mg PO_4'''/ccm im Bodensatz	1,74	1,88	1,42
$^cFiltrat : {}^cBodensatz$	1:1,16	1:2,56	1:1,86
mg PO_4''' im Bodensatz	1,46	1,58	1,19
mg PO_4''' in der flüssigen Phase des Bodensatzes*)	0,96	0,47	0,49
mg PO_4''' in fester Phase	0,50	1,11	0,70
PO_4''' in fester Phase in Prozent des Gesamt-PO_4'''	15,6%	46,0%	34,0%

*) Berechnet aus dem Anteil der flüssigen Phase am Bodensatz und der Konzentration in der flüssigen Phase.

Wie Tab. 1 zeigt, ist dies bei verarmter Hefe nahezu der Fall, während bei atmender und gärender Hefe bedeutend mehr Phosphat im Bodensatz gefunden wird. Dieses Ergebnis ist nur zu erklären, wenn der Überschuß an Phosphat zunächst an die zentrifugierbaren unlöslichen und zumeist wohl strukturierten Protoplasma-Bestandteile gebunden vorliegt und erst bei der Behandlung mit Trichloressigsäure in freies anorganisches Phosphat übergeführt wird. Diese Phosphatfraktion — wir wollen sie „*Strukturphosphat*" (S-ph) nennen — kann ebenso wie durch Trichloressigsäure auch durch 5 Minuten langes Erhitzen auf 100° in Freiheit gesetzt werden. Die S-ph-Bindung ist demnach säure- und hitze-labil.

Die Bildung von Strukturphosphat ist mit dem energieliefernden Stoffwechsel verbunden. Bei kräftig atmender Hefe sind im stationären Zustand 46% des mit TES bestimmbaren anorganischen Phosphates an die Struktur gebunden, bei anaerob gärender Hefe sind es nur 34%, während bei verarmter Hefe, die nur eine geringe Atmung zeigt, diese Fraktion nur 16% ausmacht, also wenig ins Gewicht fällt. Legt man der Berechnung nicht das erst 5 Minuten nach Auftauen der Hefe mit TES in Freiheit gesetzte anorganische Phosphat zugrunde, sondern den Wert, wie man ihn sofort, d. h. beim Auftauen der Hefe in TES erhält, dann ist der Anteil des Strukturphosphates am direkt bestimmbaren noch wesentlich höher und macht 82% bei atmender, 55% bei gärender und 18% bei verarmter Hefe aus (vgl. Versuchsteil). Durch das Auftauen in TES wird eine enzymatische Dephosphorylierung, d. h. die Neubildung von direkt bestimmbarem anorganischen Phosphat verhindert, wie sie in der

ohne Zusatz aufgetauten Hefesuspension bei 0° in Erscheinung tritt. Ob allerdings die Annahme berechtigt ist, daß zur Zeit Null ebensoviel Strukturphosphat vorliegt wie nach 5 Minuten, kann mit der hier angewandten Methode nicht entschieden werden. Denn es war uns nicht möglich, das Strukturphosphat früher als 5 Minuten nach Auftauen der Hefe zu messen.

Doch wir können in diesem Zusammenhang auf folgende Beobachtung hinweisen. Wie schon erwähnt und in Fig. 1 zu sehen ist, läuft in der aufgetauten Hefe bei 0° eine enzymatische Dephosphorylierung ab, als deren Folge aus organischen Phosphaten anorganische Phosphorsäure in Freiheit gesetzt wird. Diese Erscheinung ist darauf zurückzuführen, daß durch das Einfrieren der Zellen verschiedene Fermente geschädigt werden — in Sonderheit solche, die mit der Phosphorylierung, der Überführung von anorganischem Phosphat in organische Bindung zu tun haben — während offensichtlich die Aktivität dephosphorylierender Fermente dabei keine Einbuße erleidet. Damit ist aber das dynamische Gleichgewicht zwischen Phosphorylierung und Dephosphorylierung, wie es in der lebenden Hefe bei Atmung und Gärung angetroffen wird, und dessen Folge der erniedrigte Orthophosphat-Gehalt dieser Hefe ist, gestört, so daß auf Grund des Überwiegens der Dephosphorylierung das anorganische Phosphat wieder zunehmen muß[6]). Die Phosphat-Abspaltung kommt allmählich zum Stillstand infolge Aufzehrung der beim aeroben Glucose-Umsatz angehäuften organischen Phosphate. Unterteilt man das mit TES bestimmbare Phosphat in labiles Strukturphosphat und in freies Phosphat, so zeigt sich, wie Fig. 1 belegt, daß in der aufgetauten Hefe neben der Neubildung von anorganischem Phosphat eine Spaltung von Strukturphosphat abläuft. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da die S-ph-Verbindungen labil sind und ihre Nachbildung, als deren Folge ihre Konzentration konstant bleiben kann, anscheinend mit dem energie-

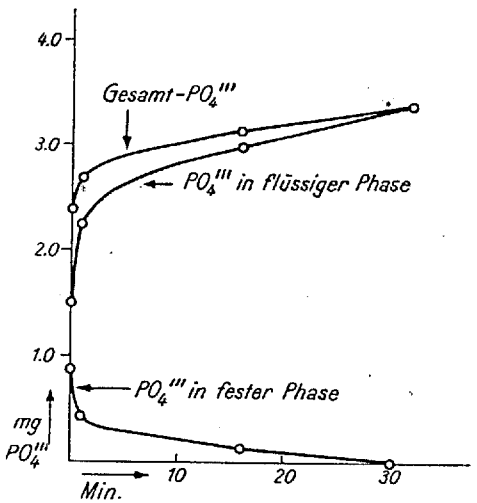


Fig. 1. Verlauf der Dephosphorylierung bei 0° (Einzelheiten siehe Versuch VII Seite 148)

[6]) Vgl. F. Lynen und R. Koenigsberger, A. **569**, 129 (1950).

liefernden Stoffwechsel gekoppelt ist. Uns interessiert der Gang des Strukturphosphates insofern, als er erkennen läßt, daß in der Hefe zum Zeitpunkt Null nicht weniger, eher aber mehr S-ph vorhanden ist als nach 5 Minuten.

Dieser Versuch ist noch aus einem anderen Grunde bemerkenswert. Aus der Tatsache, daß das *Strukturphosphat abnimmt*, obwohl das *freie Phosphat ansteigt*, läßt sich die Folgerung ziehen, daß für die Konzentration an Strukturphosphat nicht (oder nicht allein) die Konzentration an freiem Phosphat verantwortlich ist. Damit wird ausgeschlossen, daß es sich bei der Bindung des Phosphates an die feste Phase um einen Vorgang handelt, der dem Massenwirkungsgesetz folgt.

Dem scheint zu widersprechen, daß bei Zusatz steigender Mengen Wasser zunehmend Phosphat an die Lösung abgegeben wird (Tab. 2).

Tab. 2. Verdünnung mit Wasser

„Atmende Hefe"*) auf 0° aufgetaut und je 2 ccm mit Wasserzusätzen $^1/_4$ Min. bei 0° geschüttelt, dann 5 Min. zentrifugiert. PO_4'''-Bestimmung in Filtrat und Rückstand nach TES-Zusatz

Probe	1	2	3	4
Aufgetaute Suspension in ccm . . .	2,0	2,0	2,0	2,0
Zugesetztes Wasser in ccm	—	1,0	2,5	5,0
mg PO_4''' in flüssiger Phase.	1.89	2,01	2,27	2,41
mg PO_4'''/ccm in flüssiger Phase. . .	1,07	0,73	0,53	0,355
mg PO_4''' in flüssiger und fester Phase	2,685	2,556	2,60	2,664
mg PO_4''' in fester Phase	0,80	0,55	0,33	0,25

*) Vgl. Versuchsteil Seite 145.

Wie wir vermuten handelt es sich hier um ein rein physikalisches Phänomen, den Abtransport des in der Grenzschicht zwischen fester Phase und Lösung angehäuften freien Phosphates, wobei Konvektion und Diffusion maßgebend sind.

Vorerst kann nicht entschieden werden, ob durch das Frieren die S-ph-Bindung bereits gespalten wurde — eventuell teilweise — und das Phosphat, nur auf Grund der Unmöglichkeit in der gefrorenen Hefe sich auf die jetzt feste „flüssige Phase" zu verteilen, an seinem Spaltungsort angereichert geblieben ist, oder ob nach dem Frieren noch die ursprüngliche chemische Bindung vorliegt, die dann erst beim Auftauen gespalten wird. Immerhin dürfte feststehen, daß in der lebenden Hefe im Augenblick des Einfrierens Phosphat, das durch Frieren und TES-Behandlung freigesetzt wird, kumuliert an die zentrifugierbare feste Phase vorlag.

Diskussion

Im mikroskopischen Bild unterscheiden sich gefrorene Hefezellen kaum von intakten lebenden Zellen. Es ist deshalb im Hinblick auf die vorgelegten Versuche von Wichtigkeit sicherzustellen, daß gefrorene Hefe im Gegensatz zu lebender Hefe für Phosphationen völlig durchlässig ist. Die gleichmäßige Verteilung von 2-wertigen Oxalat-Ionen auf die gesamte „flüssige Phase" wurde bereits als Beleg angeführt. Der Befund, daß bei atmender Hefe nicht nur relativ, sondern auch absolut mehr S-ph vorliegt als bei verarmter Hefe, ist ein weiteres Argument hierfür. Denn wäre das beobachtete S-ph nur auf mangelnde Permeabilität der Membran zurückzuführen, so müßte die im Bodensatz kumulierte Phosphatmenge bei atmender Hefe geringer sein als bei verarmter Hefe. Das mit TES bestimmbare anorganische Phosphat ist ja bei atmender Hefe wesentlich geringer als bei verarmter Hefe (Vers. III). Auch das Austreten von Eiweiß beim Einfrieren von Hefezellen, sowie die Möglichkeit mit gefrorener, ausgewaschener Hefe Citrat und α-Ketoglutarat umzusetzen[7]) zeigt, daß nach dem Einfrieren die Membran für mehrwertige Ionen und sogar Eiweiß durchlässig ist.

Über die chemische Konstitution des S-ph kann vorerst nichts ausgesagt werden. Im Hinblick auf die enorme Labilität gegenüber Säure und Hitze, sowie die Unlöslichkeit in Wasser, könnte man daran denken, daß es sich um eine Phosphatbindung an Eiweiß, das in der Zellstruktur verankert ist, handelt.

In diesem Zusammenhang ist eine Hypothese von Interesse die W. Schmitt und R. Purrmann vorgelegt haben[8]). Nach diesen Autoren kann eine mesomere Verschiebung der Doppelbindungen in den durch Wasserstoffbrücken verknüpften Säureamid-Gruppierungen von Proteinen dazu führen, daß an endständigen Amidgruppen Phosphat in energiereicher, labiler Form gebunden wird. Die Doppelbindungsverschiebung und damit Phosphatbindung kann nach Schmitt und Purrmann durch den mit der Atmung verknüpften Elektronentransport über die Fermentkette ausgelöst werden. In einer früheren Arbeit[9]) wiesen wir darauf hin, daß man mit dieser Hypothese die den Atmungsprozeß begleitende „Fermentketten-Phosphorylierung" erklären kann. Dem Gedankengang fügt sich ein, daß die Anhäufung von S-ph in atmender Hefe besonders groß ist. Nach Lehninger[10]) führt die Fermentketten-Phosphorylierung zur Bildung von Adenosintriphosphat (ATP). Diese Beobachtung wird verständlich, wenn man annimmt, daß das primär gebildete, energiereiche S-ph befähigt ist, ADP zu ATP zu phosphorylieren. Die folgenden Gleichungen stellen eine Erklärungsmöglichkeit dar, die mit allen bisherigen experimentellen Befunden im Einklang steht:

$$(1)\quad \underbrace{\text{Atmung}}_{\text{Oxydation über Fermentkette}} + \text{ph} + \text{S} \longrightarrow \text{S-ph (Fermentketten-Phosphorylierung)}$$

[7]) F. Lynen und N. Neciullah, A. **541**, 203 (1939).
[8]) W. Schmitt und R. Purrmann, Z. Naturf. **3b**, 411 (1948).
[9]) F. Lynen und H. Holzer, A. **563**, 213 (1949).
[10]) A. Lehninger, Jl. Biol. Chem. **178**, 625 (1949).

$$\text{(2)} \qquad \text{S-ph} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{S} + \text{ATP}$$

$$\text{(2a)} \downarrow$$

$$\text{S} + \text{ph}$$

Bei Reaktion (1) erfolgt die Bildung von energiereichem S-ph mit Hilfe der Energie, die bei der Wasserbildung aus Sauerstoff und Dihydrocodehydrase über die Fermentkette verfügbar wird. Durch Reaktion (2) ist das S-ph mit dem bei der „Substrat-Phosphorylierung" (z. B. Triosephosphat-Dehydrierung) erzeugten ATP verknüpft. Diese Ansicht wird unserem Befund gerecht, daß beim aeroben und beim anaeroben Stoffwechsel Bildung von S-ph zu beobachten ist.

Durch Reaktion (2a) ist der irreversible Zerfall des labilen S-ph wiedergegeben. F. Velick[11]) hat durch Elektrophorese-Messungen an kristallisierter Zymohexase gezeigt, daß dieses Protein befähigt ist Phosphationen zu binden, und zwar gilt für die Bindung das Massenwirkungsgesetz. Man muß demnach mit einer solchen reversiblen, dem MWG gehorchenden Phosphat-Bindung an Proteine rechnen. Für das von uns beschriebene S-ph, zumindest für einen großen Teil desselben, trifft dies aber nicht zu. Sonst könnte nicht in atmender Hefe neben wenig anorganischem Phosphat viel S-ph vorliegen, während in verarmter Hefe neben viel anorganischem Phosphat wenig S-ph vorliegt. Auch die Abnahme des S-ph trotz Neubildung von anorganischem Phosphat durch Dephosphorylierung (Fig. 1) ist nicht mit einer Wirksamkeit des MWG vereinbar.

Die Existenz solcher labiler Strukturphosphate ist nicht auf die Hefe beschränkt. D. E. Green und Mitarbeiter[12]) haben vor kurzem über ein in Mitochondrien von Kaninchenniere vorkommendes, labiles „Gel-Phosphat" berichtet. Dieses „Gel-Phosphat" zeigt in seinen Eigenschaften und im Mechanismus seiner Bildung große Ähnlichkeit mit unserem Strukturphosphat. Green und Mitarbeiter nehmen an, daß es sich um ein labiles Esterphosphat handelt.

Mit der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methode kann eine obere Grenze für das „wahre anorganische Phosphat" in lebender Hefe festgelegt werden. Aerob sind es weniger als 54% (wahrscheinlich $<18\%$), anaerob weniger als 66% (wahrscheinlich $<45\%$) des mit der TES-Methode bestimmten anorganischen Phosphates. Damit ist eine Erklärung gegeben für die Kinetik der Enolase-Hemmung durch Fluorid. Nach O. Warburg und W. Christian[13]) bildet sich ein enzymatisch inaktives Protein-Mg-fluoro-phosphat. Inkubiert man Hefe mit Fluorid und setzt dann Glucose zu, so tritt Hemmung ein. Sonderbarerweise bleibt die Hemmung der Enolase aber aus, wenn man Fluorid zu bereits atmender Hefe zusetzt[14]). J. Runnström hat auf Grund der Versuche von Lynen[3]) die Vermutung ausgesprochen, daß bei atmender Hefe sehr wenig anorganisches Phosphat vorliegt und daß deswegen die Bildung des inaktiven Komplexes, zu dem Phosphat notwendig

[11]) F. Velick, J. physic. Chem. 53, 135 (1949).

[12]) D. E. Green, W. A. Atchley, J. Nordmann und L. J. Toply, Arch. Bioch. 24, 359 (1949).

[13]) Bio. Z. 310, 384 (1941).

[14]) Naturw. 29, 690 (1941).

ist, nicht mehr möglich ist[14]). Diese Vermutung wird durch unsere Versuche gestützt, insbesondere nachdem die angegebenen Werte für „wahres anorganisches Phosphat" eine obere Grenze darstellen.

Bei stationär atmender und gärender Hefe ist das mit TES bestimmbare anorganische Phosphat wesentlich erniedrigt gegenüber ruhender Hefe[3]). Lynen hat diese Tatsache zusammen mit der Beobachtung von Warburg, daß die Geschwindigkeit der Triosephosphat-Dehydrierung von der Konzentration an anorganischem Phosphat abhängig ist, zu einer Erklärung des Pasteur-Effektes herangezogen[3]). Bei der Berechnung des zu erwartenden Kohlehydratumsatzes aus den TES-Werten für anorganisches Phosphat und den Daten von Warburg über die Kinetik des Triosephosphatumsatzes zeigte sich, daß das gemessene anorganische Phosphat höher war, als man es aus dem beobachteten Kohlehydratumsatz erwarten sollte. Durch den Nachweis, daß das wahre anorganische Phosphat wesentlich geringer ist als das mit TES bestimmte*), ist diese Diskrepanz qualitativ beseitigt. Zu einer quantitativen Behandlung müßten exakte Werte für das wahre anorganische Phosphat vorliegen. Diese können mit der hier verwendeten Methodik aus folgenden Gründen noch nicht festgelegt werden: Für eine Extrapolation auf die Zeit Null beim Auftauen können nicht genügend kurzfristige Werte erfaßt werden; eventuell tritt schon beim Einfrieren Abspaltung von anorganischem Phosphat ein, und schließlich könnte im Filtrat noch an lösliches Eiweiß gebundenes Phosphat vorliegen.

Für eine Erklärung der mit dem aktiven Stoffwechsel verknüpften Penetration von Phosphat-Ionen durch die Zellmembran dürfte die Beobachtung von Bedeutung sein, daß das freie anorganische Phosphat wesentlich niedriger ist, als dies bei der üblichen Bestimmung mit TES zu sein scheint. Besteht ein nach innen gerichtetes Konzentrationsgefälle zwischen Außenflüssigkeit und Zellsaft, so ist die Phosphat-Akkumulation von stoffwechselaktiver Hefe als reines Diffusionsphänomen ohne weiteres verständlich.

Beschreibung der Versuche

Eine 60,6-proc. Hefesuspension wird mit Glucose (Endkonzentration 4%) 5 bis 10 Min. bei 30° unter Sauerstoff geschüttelt und dann unter Umrühren in flüssige Luft gegossen. Diese gefrorene Suspension wird im folgenden als „atmende Hefe" bezeichnet.

Versuch I. Acetatverteilung auf die flüssige Phase

Je 13 ccm der aufgetauten „atmenden Hefe" bei 0° mit 1,3 ccm m-Acetatlösung bzw. 1,3 ccm Wasser durchgeschüttelt und 10 Min. zentrifugiert. Filtrat und

*) Beim Übergang von aeroben zu anaeroben Verhältnissen gerade in dem von der Theorie geforderten Sinne.

Bodensatz mit H_2SO_4 versetzt und die Essigsäure (ES) nach Friedemann bestimmt[15]).

	Probe I (m/10 Na-acetat)		Probe II (Wasser)	
	Filtrat	Bodensatz	Filtrat	Bodensatz
ccm	8,6	5,7	9,0	5,3
Titrierte ES in µM . .	910	436	60 (pro 8,6 ccm Filtrat: 57 µM)	25 (pro 5,7 ccm Bodensatz: 28 µM)
Probe I korr. mit Probe II	853	408		
Wiedergefundene ES .	1261 µM			
Eingesetzte ES	1325 µM			
µM pro ccm	99,5	72		

Nachdem die Konzentrationen sich wie 99,5:72 verhalten, beteiligen sich 28% des Bodensatz-Volumens, dies sind 1,59 ccm, nicht an der ES-Verteilung in der flüssigen Phase. Feuchtgewicht der pro Probe eingesetzten Hefe 7,8 g. Trockengewicht 1,66 g. Dichte der Trockensubstanz 1,2. Volumen der festen Phase demnach 1,38 ccm.

Versuch II: Oxalatverteilung auf die flüssige Phase

Je 5,25 g „atmende Hefe" mit 1,0 ccm m/6-Na-oxalat bzw. 1,0 ccm H_2O 5 Min. zentrifugiert (Beschleunigung 2500 × g). Gesamtvolumen nach Auftauen 6,0 ccm. 2 ccm Filtrat mit TES enteiweißt, Oxalat mit Ca gefällt, umgefällt und mit n/50-$KMnO_4$ titriert. Ebenso Oxalatbestimmung im Restfiltrat und Bodensatz, sowie in einer Kontrollprobe zur Bestimmung der eingesetzten Oxalatmenge. Flüssige Phase 5,5 ccm, feste Phase 0,5 ccm (berechnet).

	Probe I (Hefe u. Oxalat)	Probe II (Hefe u. Wasser)
µM Oxalat in 2 ccm Filtrat	63,4	<0,03
µM Oxalat in Restfiltrat u. Bodensatz	109,7	<0,05
µM wiedergefundenes Oxalat	173,1	
µM eingesetztes Oxalat	173,5	

Die Oxalatkonzentration im Filtrat beträgt 31,7 µM/ccm. Im Restfiltrat und Bodensatz ohne Berücksichtigung der festen Phase errechnen sich 27,4 µM/ccm. Bei Berücksichtigung der festen Phase ergeben sich 31,4 µM/ccm (Volumen der flüssigen Phase in Restfiltrat und Bodensatz 3,5 ccm). Der Versuch zeigt, daß die bei Versuch I beschriebene Berechnung der „festen Phase" sinnvolle Werte ergibt, und daß sich zugesetztes Oxalat gleichmäßig auf die gesamte flüssige Phase in Bodensatz und Filtrat verteilt.

[15]) Jl. Biol. Chem. **123**, 161 (1938).

Versuch III: S-ph bei atmender, gärender u. verarmter Hefe (siehe auch Tab. 1)

66,7-proc. Hefe 2 Stunden bei 30° verarmt

	Probe I	Probe II	Probe III
Hefesuspension	10 ccm	10 ccm	10 ccm
Wasser	1 ccm	—	—
40% Glucose	—	1 ccm	1 ccm
Gasphase	O_2	O_2	CO_2

5 Min. bei 30°, dann eingefroren und je 2,1 g (= 2,0 ccm flüssig) 5 Min. zentrifugiert. Hierbei tritt Erwärmung auf Zimmertemperatur ein. Einen gemessenen Teil des Filtrates sowie den gesamten Rest mit TES versetzt und PO_4''' bestimmt[16]). Berechnung des PO_4''' in der flüssigen und festen Phase unter Zugrundelegung von 0,20 ccm fester Phase (Trockengew. 0,24 g, d = 1,2 g/ccm).

mg PO_4''' in flüssiger u. fester Phase (Gesamt-Phosphat)	3,20	2,43	2,07
mg PO_4''' in fester Phase	0,50	1,11	0,70
PO_4''' in fester Phase in % des Gesamt-PO_4'''	15,6%	46,0%	34,0%
Direkt bestimmtes Gesamt-PO_4'''*)	2,88	1,35	1,275
PO_4''' in fester Phase in % d. direkt bestimmten PO_4'''	17,5%	82,0%	55,0%

*) Durch Eintragen von 2,1 g gefrorener Suspension in TES.

Versuch IV: PO_4'''-Verteilung bei TES-Zusatz und Hitzeeinwirkung

„Atmende Hefe" auf 0° aufgetaut

	Probe I		Probe II		Probe III	
aufgetaute Suspension	10 ccm		10 ccm		10 ccm	
Wasserzusatz	1 ccm		1 ccm		—	
	15 Min. bei 0° zentrifugiert					
Weiterbehandlung:	Bodensatz u. Filtrat getrennt u. mit TES ausgezogen		5 Min. auf 100° erhitzt, dann zentrifugiert		mit 1 ccm 67% TES durchgerührt, zentrifugiert	
	Filtrat	Bod.-satz	Filtrat	Bod.-satz	Filtrat	Bod.-satz
Volumen in ccm	6,70	4,30	6,60	4,40	6,50	4,50
mg PO_4'''	6,47	5,42	8,18	4,54	7,10	3,91
mg PO_4''' in Gesamtprobe	11,89		12,72		11,01	
Konzentration c (mg PO_4'''/ccm)	0,965	1,26	1,24	1,03	1,09	0,87
$^cFiltrat : {}^cBodens.$	1:1,31		1:0,83		1:0,80	

[16]) M. Martland und R. Robison, Bioch. Jl. 20, 848 (1926).

Bei Probe II und III beträgt der Volumenanteil des Bodensatzes, der sich nicht an der flüssigen Phase beteiligt (mit der Voraussetzung, daß die PO_4'''-Konzentration in der gesamten flüssigen Phase gleich ist), 17% von 4,4 ccm = 0,75 ccm. bzw. 20% von 4,5 ccm = 0,90 ccm. Das Trockengewicht des Bodensatzes betrug nach Auswaschen bei beiden Proben 1,20 g, die Dichte d = 1,20 g/ccm. Daraus ergibt sich als Volumen für die feste Phase 1,00 ccm. Im Rahmen der erreichbaren Genauigkeit steht dieser Wert im Einklang mit dem aus den PO_4'''-Bestimmungen errechneten Volumenanteil des Bodensatzes, der sich nicht an der PO_4'''-Verteilung beteiligt.

Versuch V. Dephosphorylierung in der aufgetauten Suspension

Die Daten des Versuches III zeigen, daß während des Zentrifugierens eine beträchtliche Dephosphorylierung abläuft, deren Ausmaß von der Menge an phosphorylierten Verbindungen abhängt, die durch den Stoffwechsel angehäuft wurden.

	verarmte Hefe	atmende Hefe	gärende Hefe
direkt bestimmtes PO_4''' in mg (gefrorene Suspension in TES) . . .	2,88	1,35	1,275
mg PO_4''' nachdem 5 Min. zentrifugiert	3,20	2,43	2,07
Dephosphorylierung	0,32	0,88	0,795

Versuch VI: Zeitlicher Verlauf der Dephosphorylierung

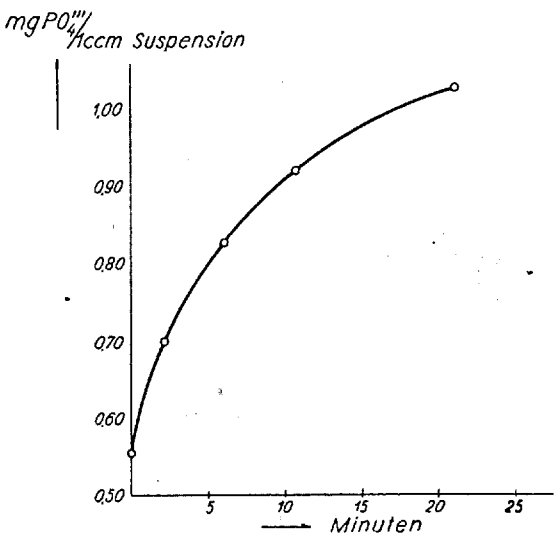


Fig. 2
Dephosphorylierung bei 0°.

„Atmende Hefe" (Dichte 1,05) in 2 Min. auf 0° aufgetaut und bei 0° gehalten. Zu verschiedenen Zeiten je 1,0 ccm in 10 ccm 6,7-proc. TES pipettiert. Nach Zentrifugieren kolorimetrisch PO_4''' bestimmt. Die Auftauzeit wurde als 1 Min. bei 0° in die Rechnung eingesetzt. Als Probe 0 wurden 1,05 g gefrorene Suspension in 10 ccm TES eingewogen. Ergebnis siehe Fig. 2.

Versuch VII: Zeitliche Veränderung des S-ph bei 0°

Für die erste Probe wurden 2,1 g „atmende Hefe" in einen Zentrifugenbecher eingewogen, 5 Min. bei Zimmertemperatur zentrifugiert und wie üblich PO_4''' bestimmt. Für die übrigen Proben wurden nach verschiedenen Zeiten 2,0 ccm aus der aufgetauten und bei 0° aufbewahrten Suspension entnommen und 5 Min. zentrifugiert. Ergebnisse siehe Fig. 1, Seite 141.

Chebulagsäure aus Dividivi

IV. Mitteilung über natürliche Gerbstoffe [1])

Von *Otto Th. Schmidt* und *Rudolf Lademann* [2])

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 20. April 1950)

Dividivi, die Früchte von Caesalpina coriaria, enthalten reichlich Ellagsäure. Obgleich es bisher nie gelungen ist, einheitliche, kristallisierte Gerbstoffe aus Dividivi zu isolieren, schien es nach den bei der Entdeckung der Chebulagsäure aus Myrobalanen[1]) gemachten Erfahrungen aussichtsreich, auch in Dividivi nach solchen zu suchen. Wir sind bei dieser Untersuchung zunächst ebenso vorgegangen wie bei den Myrobalanen. Der Gesamtextrakt der Gerbstoffe wurde in einen phenolsauren und einen (mengenmäßig überwiegenden) carboxylsauren Anteil zerlegt. Die durchgreifende Hydrolyse mit n-Schwefelsäure verläuft wesentlich weniger befriedigend als die Hydrolysen der rohen Fraktionen aus Myrobalanen. Beim phenolsauren Anteil der Dividivi-Gerbstoffe erhält man beträchtliche Mengen verkohlter Produkte. Ellagsäure (4,3%) wurde nur bei der alkalischen Hydrolyse dieses Anteils isoliert. Sehr viel Ellagsäure (bis 51%) indes liefert die saure Hydrolyse der carboxylsauren Fraktion. Deshalb haben wir auch hier, wie bei den Myrobalanen, vorerst diese allein weiter untersucht.

Wir fällten sie fraktioniert mit Bleiacetat. Aus den mit Schwefelwasserstoff zerlegten Fraktionen konnten wir erst dann einen krystallierten Gerbstoff isolieren, als wir sie der Gegenstromextraktion[3]) mit Wasser/Essigester unterwarfen. Es stellte sich heraus, daß der so erhaltene Gerbstoff (etwa 2,5 g aus 100 g Dividivi) Chebulagsäure war. Es erscheint uns bemerkenswert, daß Chebulagsäure und mit ihr die Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$, die ja ein Teil der Chebulagsäure (und Chebulinsäure) ist, in so verschiedenen Pflanzen wie Terminalia chebula und Caesalpina coriaria enthalten sind.

Der Beschreibung der Chebulagsäure in der vorangegangenen Mitteilung[1]) haben wir einige neue Beobachtungen hinzuzufügen.

Im Gegensatz zu Chebulinsäure zeigt Chebulagsäure die für freie Gallussäure charakteristische Cyankali-Reaktion: Es tritt Rosafärbung auf, die beim Stehen allmählich verschwindet, beim Schütteln aber wiederkehrt. Es ist möglich, daß diese Farbreaktion,

[1]) III. Mitteilung A. 568, 165 (1950).
[2]) Diplomarbeit R. Lademann, Heidelberg 1950.
[3]) L. C. Craig, Fortschr. chem. Forsch. Bd. 1, S. 292 u. ff. (1949).

die an Intensität hinter der der freien Gallussäure etwas zurücksteht, auf der leichten Abspaltbarkeit der Gallussäure aus Chebulagsäure beruht.

Eine wäßrige Lösung von vanadinsaurem Ammonium liefert mit Chebulagsäure eine braun-grüne Färbung; wird diese Lösung mit wenig Schwefelsäure erwärmt, so entsteht eine grasgrüne Farbe. Diese bisher für Chebulinsäure charakteristische Farbreaktion findet sich auch, und zwar am reinsten, bei der Spaltsäure $C_{14}H_{12}O_{11}$, nicht aber bei Gallussäure.

Wir haben bei dieser Untersuchung Chebulagsäure in mehreren Kristallformen beobachtet, über die im experimentellen Teil berichtet wird.

In der früheren Mitteilung[1]) ist die Totalhydrolyse beschrieben, die ergeben hat, daß Chebulagsäure aus je 1 Mol Glucose, Gallussäure, Ellagsäure und Spaltsäure zusammengesetzt ist. Da damals die Spaltsäure nicht quantitativ erfaßt worden war, haben wir die Hydrolyse wiederholt und etwas abgeändert. Chebulagsäure wird viel leichter hydrolysiert als etwa chinesisches oder türkisches Gallotannin. 24-stündiges Erhitzen mit n-Schwefelsäure führt zur völligen Spaltung. Sowohl von Gallussäure wie von Ellagsäure wird dabei quantitativ (ohne Verlustrechnung!) je 1 Mol gefunden. Spaltsäure haben wir als Trimethyläther (Trimethylspaltsäure[4])) mit 87% eines Mols isoliert. Die tatsächlich gefundene Menge an Glucose betrug, ähnlich wie bei der früheren Hydrolyse[1]) nur 41% der theoretischen Menge. Wenn man ein äquimolares Gemisch von Glucose, Gallussäure, Ellagsäure und Spaltsäure 24 Stunden mit n-Schwefelsäure erhitzt, findet man Gallussäure und Ellagsäure quantitativ wieder; von Spaltsäure erhält man 81% (als Trimethylspaltsäure) und von Glucose 92% zurück. Es ist offensichtlich, daß der gebundene Zucker während der Abspaltung stark angegriffen wird, und daß das Maß seiner Zerstörung abhängt von der Art seiner Bindung an andere Komponenten. Bei 72-stündiger Hydrolyse des chinesischen Tannins rechnen E. Fischer und K. Freudenberg[5]) mit etwa 35% Verlust an Glucose. In anderen Fällen ist der Verlust erheblich größer. Unter den gleichen Bedingungen beträgt er bei Chebulinsäure 39—47[6]) bzw. 52[7])% eines Mols und bei synthetischer 3,5,6-Trigalloyl-glucose 54%[6]). Sowohl bei Chebulinsäure wie bei Chebulagsäure treten bei der Hydrolyse erhebliche Mengen teils kohliger, teils harziger Substanzen auf, deren Entstehung ganz vorwiegend der Zerstörung des Zuckers während der Ablösung von den anderen Bausteinen zuzuschreiben ist.

---

[4]) O. Th. Schmidt, M. Heintzeler und W. Mayer, B. 80, 510 (1947).
[5]) B. 45, 925 (1912).
[6]) E. Fischer und M. Bergmann, B. 51, 316 (1918).
[7]) K. Freudenberg, B. 52, 1242 (1919).

Der Merck u. Co., Rahway, danken wir für die Überlassung einer größeren Menge Dividivi, der Gesellschaft der Freunde der Universität Heidelberg für die gütige Förderung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

I. Gewinnung und Fraktionierung der Gesamtgerbstoffe

100 g Dividivi-Mehl, aus den Schoten mitsamt den Körnern erhalten, werden mit 80 ccm Wasser angeteigt einige Stunden aufbewahrt, dann mit 6,0—6,5 L Wasser oder mit 2,0—2,5 L Aceton perkoliert. Die wäßrigen Perkolate enthielten im Durchschnitt 60 g gelöste Stoffe, davon 40 g Gerbstoffe (Hautpulvermethode), die acetonischen enthielten 48 g, davon 38 g Gerbstoffe. Für die weitere Arbeit wurden stets acetonische Perkolate verwendet. Sie werden nach Verdampfen des Acetons in 6 L Wasser aufgenommen, wobei mit zunehmender Verdünnung ein voluminöser Niederschlag entsteht. Er wird nach einigen Stunden Stehens bei 0° abgetrennt (3—5 g) und verworfen. Die Lösung wird i. V. auf 200 ccm eingeengt und 6 Tage lang i. V. mit Essigester extrahiert. Nach Verjagen des Essigesters wird der so gereinigte Gesamtextrakt (30—35 g) in 180 ccm Wasser aufgenommen und unter lebhaftem Umrühren mit festem Natriumhydrogencarbonat bis p_H 6,0 bis 6,3 (Wasserstoffelektrode) neutralisiert. Durch 6-tägige Vakuumextraktion mit Essigester werden nun die „phenolsauren" Gerbstoffe ausgezogen (durchschnittl. 7 g). Darauf wird die verbliebene wäßrige Lösung mit Phosphorsäure (D. 1,35) auf p_H 2 gebracht und weitere 6 Tage i. V. mit Essigester extrahiert. Es resultieren 17—18 g „carboxylsaure" Fraktion.

Zur Analyse wurden beide Fraktionen mit n-Schwefelsäure (1 g Gerbstoff, 10 ccm Schwefelsäure, 72 Stunden 100°), die phenolsaure außerdem mit Alkali (1 g Gerbstoff, 50 ccm 0,5n-NaOH, Wasserstoffstrom, 2 Stunden 70°) hydrolysiert. Die Ergebnisse zeigt Tab. 1. Die Verluste bei der sauren Hydrolyse sind für Ellag-

Tab. 1

	Phenolsaure Fraktion		Carboxylsaure Fraktion
	sauer	alkalisch	
Ellagsäure	Verkohlung	4,3	26—51
Gallussäure	19—26	55,7	9,5—12,8
Glucose	13,3—14,1	—	5,3

säure mit 10%, für Gallussäure mit 5% und für Glucose mit 55% in Rechnung gestellt [5][8]) worden. Bei der alkalischen Hydrolyse sind für Ellagsäure 21%[9]), für Gallussäure[10]) keine Verluste berücksichtigt worden.

II. Bleifällung der carboxylsauren Fraktion

Die carboxylsaure Fraktion wird in 150 ccm Wasser gelöst und zur Entfernung frei vorhandener Gallussäure (1—1,5 g) 8 Stunden lang im Schacherl-Apparat mit Äther extrahiert, dann auf ein Volumen von 100 ccm gebracht. Nun werden unter starkem Rühren bei 40—50° zunächst 10 ccm 20-proc. Bleiacetatlösung [$Pb(C_2H_3O_2)_2 \cdot 3\ H_2O$] zugetropft. Der entstehende Niederschlag ist dunkel, enthält

[8]) E. Fischer und K. Freudenberg, B. 47, 2495 (1914); P. Karrer, R. Widmer und M. Staub, A. 433, 288 (1923).

[9]) K. Freudenberg und A. Kurmeier, Collegium 1927, Nr. 686, S. 273.

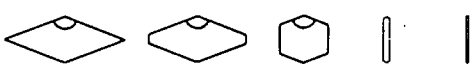
[10]) O. Th. Schmidt, A. 476, 262 (1929).

die Hauptmenge der harzigen Verunreinigungen, wird abgetrennt und verworfen. Aus dem Filtrat wird in der gleichen Weise so lange mit Bleiacetatlösung (30 bis 35 ccm) gefällt, bis eine merkliche Aufhellung der verbleibenden Lösung nach Gelb festzustellen ist. So wird Fraktion Pb I erhalten. Pb II wird aus dem Filtrat durch weitere 40—45 ccm Bleilösung abgeschieden. Der kleine, in Lösung gebliebene Rest an Gerbstoff, erfordert nur noch wenig Bleiacetat und ergibt Fraktion Pb III. Die 3 Bleifällungen werden in Wasser aufgeschlämmt, bei 40° mit Schwefelwasserstoff zerlegt und ergeben die Fraktionen I (6 g, braun), II (7 g, gelb) und III (1 g, hellgelb). Alle 3 Fraktionen zeigen in wäßriger Lösung negative Drehungen, die je nach Ansatz und Fraktion (I dreht stets schwächer als II und III) von —42° bis —100° (spec.) betragen.

III. Darstellung der Chebulagsäure

Am besten aus Fraktion II, aber auch aus Fraktion I erhielten wir Kristallisationen von Chebulagsäure, wenn wir die Fraktionen durch Gegenstromextraktion mit Wasser/Essigester reinigten. Wir benutzten dazu die einfache Apparatur, die F. Weygand[11]) angegeben hat, mit 11 Röhren von je 100 ccm Fassungsvermögen. Die Chebulagsäure findet sich in den wäßrigen Phasen der 4.—10. und den Essigester-Phasen der 3.—9. Röhre angereichert und kristallisiert nach Animpfen der eingeengten Lösungen (aus Wasser). Z. B. erhielten wir aus einer Fraktion II 1,6 g Chebulagsäure. — Auch ohne Gegenstromextraktion kann man die Säure aus den Fraktionen II und III isolieren, doch dauert die Krystallisation sehr viel länger und ist sehr unvollständig.

Die aus Dividivi erhaltene Chebulagsäure ist mit der aus Myrobalanen gewonnenen[1]) in allen Stücken (Drehung, Verhalten beim Erhitzen, Elementaranalyse, Bausteinanalyse) identisch. Wir haben sie bei diesen Versuchen nicht nur in voll ausgebildeten (1) und an den Spitzen abgeschnittenen (2) Rhomben, sondern auch in benzolringähnlichen (3) und langgestreckten (4) Sechseeken und in schmalen Prismen (5) beobachtet (Figur). Den Formen 1—4 ist gemeinsam der stumpfe Winkel der zuerst beobachteten Rhomben, der 136° beträgt. Die Auslöschung im polarisierten Licht ist bei allen Formen gleich. Es handelt sich bei den verschiedenen Kristallen nicht um verschiedene Hydrate. Drehung und Wassergehalt sind bei allen gleich; auch kann man bei geeigneten Bedingungen die Prismen durch Umkristallisieren in Rhomben verwandeln. Vielmehr wird anisotropes Wachstum der Kristalle unter verschiedenen Bedingungen die Ursache der Erscheinung mehrerer Formen sein.



IV. Verbesserte Totalhydrolyse der Chebulagsäure

Eine 10-proc. Lösung von Chebulagsäure in n-Schwefelsäure wird 24 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Die Ellagsäure scheidet sich in mehrere Millimeter langen, lichtbraunen Nadeln ab; wasserfrei 31,7% der Einwaage, 100,5% d. Th. Das Filtrat wird 15 Stunden im Schacherl-Apparat mit Äther extrahiert. Dabei werden die Gallussäure vollständig, die Spaltsäure nur zu einem beschränkten Teil ausgeäthert. Man kristallisiert die Gallussäure aus wenig Wasser um, saugt sie ab, äthert die Mutterlauge 1 Stunde aus, vereint diese Ätherlösung mit der umkristallisierten Gallussäure und erhält so insgesamt 17,7% der Einwaage (99,5% d. Th.) als Gallussäure zurück, die man mit Diazomethan in die Tetramethylverbindung vom Schmp. 82,5° überführen kann. Aus der von Ellagsäure und Gallussäure be-

[11]) Chemie-Ingenieur-Technik **22**, 213 (1950).

freiten Hydrolysenlösung extrahiert man im Schacherl-Apparat die Spaltsäure 20 Stunden lang mit Essigester. Der Extrakt wird mit der Mutterlauge der Umkristallisation der Gallussäure vereinigt in methanolische Lösung überführt und mit ätherischer Diazomethan-Lösung methyliert. Die entstandene Hexamethylspaltsäure wird nach Verdampfen des Äthers mit 2n-Natronlauge $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad verseift zur Trimethylspaltsäure. Die angesäuerte wäßrige Lösung der Trimethylspaltsäure wird im Flüssigkeitsextraktor 5 Stunden lang mit siedendem Chloroform extrahiert. Dabei werden dunkel gefärbte Verunreinigungen entfernt. Aus der (blaßgelben) wäßrigen Lösung wird die Trimethylspaltsäure durch 15-stündige Extraktion mit Äther gewonnen und ihre Menge gravimetrisch und polarimetrisch bestimmt zu 32,9% der Einwaage (statt 37,5%, 87,6% d. Th.). Die ursprüngliche Hydrolysenlösung enthält nun nur noch die Glucose. Die polarimetrische Bestimmung vor weiterer Reinigung zeigt 8,0—8,1% der Einwaage (statt 18,9%, 42,7% d. Th.) an. Die Lösung wird mit einem geringen Überschuß an Bleiacetat von Schwefelsäure und restlichen Zersetzungsprodukten befreit. Das Filtrat der Bleifällung wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt, eingedampft, in Wasser aufgenommen und gegebenenfalls mit Aluminiumoxyd behandelt, bis die Eisenchlorid-Reaktion negativ ist. Nun wird der Zucker polarimetrisch (7,2% der Einwaage) und jodometrisch (7,85% der Einwaage) bestimmt. Der Mittelwert ergibt 41% der theoretischen Menge Glucose.

Die Modellhydrolyse eines äquimolaren Gemischs der vier Bausteine wurde nach dem gleichen Arbeitsverfahren durchgeführt.

Synthetische Versuche in der Penicillinreihe V [1]

Versuche zum Aufbau von Zwischenprodukten der Biosynthese bei dem Penicillin G

Von *Oskar Süs*

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle u. Co., Akt.-Ges.)

(Eingelaufen am 26. April 1950)

Über den Verlauf der Biosynthese bei dem Penicillin G besteht noch keine einheitliche Auffassung. Zum ersten Male konnten amerikanische Forscher[2]) die Beobachtung machen, daß Phenylessigsäure, ein Spaltprodukt bei der sauren Hydrolyse des Penicillins G, bei ihrer Mitverwendung in synthetischen Nährböden zu einer Ausbeutesteigerung an wirksamer Substanz führte. Diese Feststellung legte die Vermutung nahe, daß Phenylessigsäure von dem Pilz für den Aufbau der phenacetylierten Dipeptidkette im Penicillinmolekül verwertet werden könnte. Die Bestätigung für diese Annahme konnte erbracht werden mit der Verwendung kern-

[1]) IV. Mitteil., A. **568**, 129 (1950).

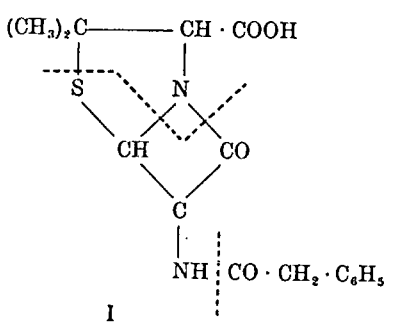
[2]) The Chemistry of Penicillin, Princeton Univ. Press., 1949, S. 9.

substituierter Phenylessigsäuren, wobei die entsprechenden Penicilline mit variierendem Acylrest in der Dipeptidgruppe entstanden[3]).

Auch durch andere Verbindungen, die in ihrer Konstitution Abbauprodukten des Penicillins nahestehen, durch Phenacetylvalin und Dehydro-phenacetylvalin[4]), ließ sich die Pilzgärung in Richtung einer Ausbeuteverbesserung an Penicillin beeinflussen. Valin- und Dehydrovalin-Derivate mit der intakt gebliebenen phenacetylierten Dipeptidgruppe entstehen beim milden Abbau von Penicillin G mit Reduktionsmitteln[5]). Auch das beim sauren Abbau erhältliche β,β-Dimethylcystein (Penicillamin) ist als ein Valin-Derivat aufzufassen.

Stone und Farelle[6]) beobachteten, daß sich auch Cystein und Cystin, bei ihrem Zusatz zu synthetischen Nährbrühen auf die Penicillinausbeute günstig auswirkten. Eine gesteigerte Wirksamkeit konnten wir in eigenen Versuchen bei Verwendung des Cysteins in Kombination mit Valin und Phenylessigsäure erzielen.

Nachdem das beim Abbau des Penicillins mit verd. Säure erhältliche β,β-Dimethylcystein bisher als ein natürliches Eiweißspaltprodukt noch nicht aufgefunden werden konnte, andererseits Cystein und auch Valin zu den lebensnotwendigen Aminosäuren gehören, legte diese Beobachtung den Gedanken nahe, die letzteren, wie die Phenylessigsäure, als Grundbausteine bei der Biosynthese des Penicillins anzusehen[7]). Denkt man sich das Penicillinmolekül in der in Formel I angedeuteten Weise schematisch aufgeteilt, so lassen sich die dem Valin, Cystein und der Phenylessigsäure entsprechenden Bestandteile erkennen.



I

Nicolet[8]) und Schöberl[9]) haben aus systematischen Untersuchungen über den Chemismus bei der Umwandlung von Disulfid- in Thioäther-Bindungen bei der Alkalibehandlung von Proteinen die Vorstellung abgeleitet, daß sich hierbei Cystein-Reste an Dehydroalanin-Reste anlagern. In Bestätigung dieser Annahme gelang es Nicolet in Modellversuchen Schwefelverbindungen an Dehy-

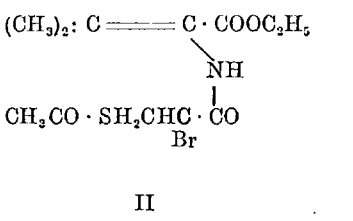
[3]) Am. Soc. **70**, 2837 (1948).
[4]) Vgl. Anm. 2), S. 663 (Tabellarische Zusammenstellung).
[5]) Vg. Anm. 2), S. 244, 247, 256.
[6]) Science **104**, 2706.
[7]) Vgl. auch Schöberl, Naturwiss. **36**, 123 (1949).
[8]) Am. Soc. **63**, 2284 (1941).
[9]) Ber. **80**, 379 (1947).

dropeptide anzulagern. Es liegt nahe, ein ähnliches Anlagerungsprinzip bei der Ausbildung der Schwefelbrücke zwischen dem phenacetylierten Dipeptid-Rest und dem Valin-Anteil des Penicillins anzunehmen. Die Anlagerungsfreudigkeit acylierter Dehydroalanine (Acylamino-acrylsäuren) für Schwefelverbindungen konnte durch Arbeiten der neueren Zeit bewiesen werden[10]).

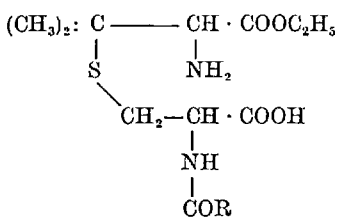
Im folgenden soll über Versuche berichtet werden, ausgehend von den Bauelementen Cystein, Valin und Phenylessigsäure auf synthetischem Wege unter Berücksichtigung biologischer Möglichkeiten Zwischenprodukte aufzubauen, die bei der Penicillinbildung auftreten könnten.

Zunächst versuchte ich das Dipeptid aus dem Dehydrovalin und dem Cystein darzustellen. Nach seiner Phenacetylierung sollte die freie SH-Gruppe intramolekular an die Doppelbindung des Valin-Restes angelagert werden.

Der α-Amino-dimethyl-acrylsäure-äthylester wurde mit dem Chlorid der α-Brom-β-acetmercapto-propionsäure, die durch Anlagerung von Thioessigsäure an die α-Bromacrylsäure nach Owen und Somade[11]) dargestellt wurde, zur Umsetzung gebracht, wobei Verbindung II entstand.



II



III

Bei Versuchen zum Austausch des Bromatoms gegen die Aminogruppe durch Erhitzen mit Ammoniakwasser oder über das Umsetzungsprodukt mit Hexamethylentetramin[12]) stießen wir auf Schwierigkeiten. Die Mercaptogruppe wird leicht abgespalten. Ein kristallisiertes Reaktionsprodukt konnte nicht isoliert werden.

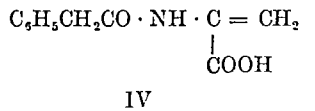
Nunmehr versuchten wir die Darstellung von Verbindung III ($R = C_6H_5CH_2$). Die direkte Anlagerung von Phenacetylaminocystein an β,β-Dimethyl-acrylsäureäthylester führte nicht zum Ziel. Dagegen gelang, zunächst in Modellversuchen, die Anlagerung von

[10]) O. Süs, A. **559**, 95 (1948); Schöberl, Med. Klin. **42**, 100—102 (1947); C. **1948**, II, 43.

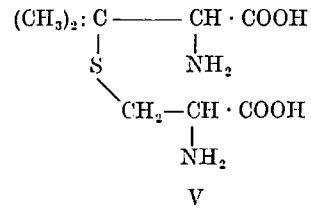
[11]) Soc. **1947**, 1032.

[12]) vgl. H. **283**, 71 (1948).

β,β-Dimethylcystein an die nach Bergmann[13]) leicht zugängliche α-Acetamino-acrylsäure, wobei Verbindung III (R = CH_3) entstand. Schwierigkeiten bereitete die Darstellung der entsprechenden Phenacetyl-Verbindung, nachdem die Bergmannsche Methode zur Darstellung der Phenacetylamino-acrylsäure zunächst nicht zum Ziel führte. Die Umsetzung von Brenztraubensäure mit Phenyl-



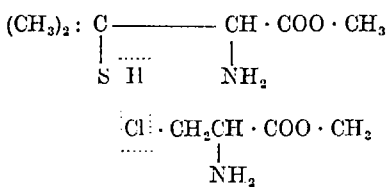
IV



V

acetamid zu IV gelang in annehmbarer Ausbeute bei der Mitverwendung von Kampfer. Phenylacetamid gibt mit dem Kampfer ein niedrig schmelzendes Gemisch, das in der Brenztraubensäure gut löslich ist, so daß die Umsetzungen im homogenen Medium vor sich gehen können. Die Anlagerung von Dimethylcystein an IV zu III (R = $C_6H_5 \cdot CH_2$—) in Gegenwart von Alkali verlief sehr glatt.

Bei der Verseifung von III mit verd. Salzsäure entsteht die Diamino-dicarbonsäure V, das Dimethylhomologe des Lanthionins. In ihren Eigenschaften weicht sie vom Lanthionin ab, insofern als sie in Wasser in der Kälte außerordentlich leicht löslich ist und auch bei höchster Reinheit keine deutliche Kristallisation zeigt. Die Konstitution dieser Verbindung im Sinne der Formel V konnte durch eine zweite Synthese eindeutig bestätigt werden. Der Methylester des β,β-Dimethylcysteins wurde mit dem β-Chlor-α-amino-propionsäure-methylester gemäß nachstehendem Schema zur Umsetzung gebracht.



Das erhaltene Reaktionsprodukt erwies sich nach seiner Verseifung als identisch mit Verbindung V.

Ausgehend von der Verbindung III sollte nun durch Einwirkung wasserabspaltender Mittel eine intramolekulare Kondensation der

[13]) H. 187, 191 (1930).

Carboxylgruppe des Propionsäureesters mit der Aminogruppe des Dimethylcystein-Restes durchgeführt werden. Die Versuche haben bis jetzt noch zu keinem eindeutigen Erfolg geführt.

In erster Linie interessierte uns Verbindung III ($R = C_6H_5CH_2\cdot$) von der biologischen Seite. Ein Übergang in Penicillin nach enzymatischer Amidierung und Dehydrierung erschien uns möglich, was bei der Mitverwendung von III in synthetischen Nährböden bei der Pilzgärung zu einer Ausbeutesteigerung an Penicillin führen mußte. Die Versuche verliefen positiv im Sinne einer vermehrten Penicillinbildung. Die mit den Bausteinen Cystin, Valin und Phenylessigsäure erzielte Ausbeuteerhöhung konnte jedoch wider Erwarten nicht erreicht werden. Es ist wohl anzunehmen, daß mit der Verwendung der Racemform des Penicillamins bei der Synthese von Verbindung III die Voraussetzungen für die biologische Bildung von Penicillin aus III nur bei einem Teil des eingesetzten Materials gegeben sind, nachdem das Penicillamin im Penicillinmolekül in seiner rechtsdrehenden Form vertreten ist.

Die Elementaranalysen wurden in unserem analytischen Laboratorium unter Leitung von Herrn Dr. M. Schmitt durchgeführt.

Beschreibung der Versuche

(Mitbearbeitet von den Herren W. Schäfer und M. Grundkötter)

α-Brom-β-acetmercapto-propionsäurechlorid

22,7 g α-Brom-β-acetmercapto-propionsäure werden in 150 ccm Benzol gelöst. In einem mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben werden portionsweise 35 g Phosphorpentachlorid in die Lösung eingetragen. Unter Selbsterwärmung setzt eine lebhafte Reaktion ein. Nach ihrem Abklingen wird das Gemisch 15 Min. lang bis zum Sieden des Benzols erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. V. abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das Chlorid siedet bei 95—105° (1,5 mm). Ausbeute 20,5 g = 70% d. Th.

$C_5H_6O_2SClBr$ (245,5)	Ber. S 13,03	Cl 14,46	Br 32,59
	Gef. » 13,30	» 15,50	» 31,80

α-(α'-Brom-β'-acetmercaptopropionylamino)-β,β-dimethylacrylsäure-äthylester (II)

2,8 g frisch dargestellter α-Amino-β,β-dimethyl-acrylsäure-äthylester, dargestellt durch vorsichtige katalytische Reduktion des α-Nitro-β,β-dimethylacrylsäureesters mit Raney-Nickel, werden in 5 ccm Chloroform gelöst und mit 1,6 g Pyridin versetzt. Unter Kühlung mit Eiswasser wird eine Lösung von 5 g α-Brom-β-acetmercapto-propionsäurechlorid in 5 ccm Chloroform nach und nach zugegeben und dann das Reaktionsgemisch 5 Min. auf 60° erwärmt. Die Chloroformlösung wird mit Wasser und dann mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen .getrocknet und das Chloroform i. V. abdestilliert. Es verbleibt ein Öl, das nach 24-stündigem Stehen im

Eisschrank kristallin erstarrt. Die Kristalle werden vom noch vorhandenen Öl durch scharfes Absaugen getrennt und aus Benzol/Gasolin umkristallisiert.

$C_{12}H_{18}O_4NS\,Br$ (352) Ber. S 9,10 N 3,98
Gef. » 9,30 » 4,75

Phenacetylamino-acrylsäure (IV)

Die Umsetzung wird durchgeführt in einem Rundkolben mit Siedekapillare und Kugelkühler von 20 cm Mantellänge, der mit einer Ableitung zur Wasserstrahlpumpe versehen ist. Das Gemisch von 100 g Phenylacetamid, 100 g Kampfer und 50 g Brenztraubensäure wird in obiger Apparatur $2^1/_2$ Stunden bei 15 mm Vakuum auf 110° erhitzt. Nach etwa $^1/_2$-stündigem Erhitzen tritt klare Lösung ein. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmasse nochmals mit Natriumbicarbonat-Lösung ausgezogen. Beim Ansäuern mit Salzsäure fällt die Phenacetylamino-acrylsäure zunächst ölig aus und erstarrt nach etwa $^1/_2$-stündigem Stehen zu einer kristallinen Masse. Das Rohprodukt wird aus Alkohol und anschließend aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute an reiner Substanz: 28 g, Schmp. 180—183°.

$C_{11}H_{11}O_3N$ (205) Ber. N 6,83 Gef. N 7,04

S-(α-Acetamino-propionyl)-penicillamin (III, R = CH_3)

30 g Penicillamin-hydrochlorid werden in 50 ccm Wasser gelöst und durch Zugabe von etwa 12 ccm 25-proc. Ammoniak auf einen p_H-Wert von 7,5 eingestellt. 22 g Acetamino-acrylsäure, in 75 ccm Wasser aufgeschlämmt, werden mit 19 ccm Ammoniak versetzt und ebenfalls auf einen p_H-Wert von 7,5 gebracht. Es entsteht eine klare Lösung. Beide Lösungen werden zusammengegeben und im H_2-Strom auf 100° erhitzt. Nach einer Stunde sind die Reaktionen auf Penicillamin (SH-Reaktion und Eisenchloridreaktion) negativ. Während des Erhitzens ist eine geringe H_2S-Abspaltung festzustellen. Die Lösung wird durch Zugabe von Eisessig auf p_H 5—6 gebracht und i. V. zur Trockne verdampft. Nach dem Ausziehen des Rückstandes mit 100 ccm abs. Alkohol in der Wärme und Filtration der wieder erkalteten Lösung wird sie mit einer warmen Auflösung von 10 g basischem Bleiacetat in 500 ccm Alkohol versetzt. Das in Form eines weißen Niederschlages ausfallende Bleisalz des Anlagerungsproduktes wird abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Es wird in 100 ccm Wasser aufgeschlämmt und in die Suspension so lange H_2S eingeleitet bis kein Bleisulfid mehr ausfällt. Die vom Bleisulfid filtrierte Lösung wird mit wenig Tierkohle versetzt, wieder filtriert, i. V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Ausbeute 21 g. Schmp. 112° (u. Aufblähen).

$C_{10}H_{18}O_5N_2S$ (278) Ber. N 10,07 S 11,50
Gef. » 9,81 » 11,32

S-(α-Phenacetylamino-propionyl)-penicillamin (III, R=$C_6H_5 \cdot CH_2$-)

3,7 g Penicillamin-hydrochlorid werden in 10 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit Ammoniak auf einen p_H-Wert von 7,5 gebracht. 6 g Phenacylamino-acrylsäure werden in 15 ccm Wasser aufgeschlämmt und durch Zugabe von Ammoniak gelöst. Beide Lösungen werden zusammengegeben (p_H-Wert 7,5) und im H_2-Strom auf 100° erhitzt. Nach etwa $1^3/_4$ Stunden sind die Reaktionen auf Penicillamin negativ. Die abgekühlte Lösung wird mit Eisessig auf p_H 5,5 eingestellt und über Nacht stehen gelassen, wobei nicht umgesetzte Phenacetylamino-acrylsäure ausfällt. Nach Filtration wird die Lösung i. V. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ccm Alkohol unter schwachem Erwärmen gelöst und mit einer warmen Lösung von 4 g basischem Bleiacetat in 200 ccm Alkohol versetzt. Von dem weißen Nieder-

schlag wird abfiltriert und der Rückstand mit Alkohol gewaschen. Das Bleisalz wird in wäßriger Suspension mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Der nach dem Eindampfen der mit Kohle filtrierten, wäßrigen Lösung verbliebene Rückstand wird aus abs. Alkohol/abs. Äther umkristallisiert. Ausbeute 1,5 g. Die gut getrocknete Säure schmilzt bei 128° (u. Aufblähen).

$C_{16}H_{22}O_3N_2S$ (354)	Ber. N 7,91	S 9,04
	Gef. » 8,55	» 8,93

Nachweis der Phenacetylgruppe in III

1,1 g des obigen Produktes werden mit 15 ccm 20-proc. Salzsäure 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert Phenylessigsäure in den charakteristischen, durchsichtigen Blättchen aus. Die salzsaure Lösung wird mit Äther extrahiert und der Äther im Vakuumexsiccator weggezogen. Es verbleiben 0,2 g roher Phenylessigsäure. Sie wird aus Wasser unter Zusatz von wenig Kohle umkristallisiert. Schmp. 75—77°. Die Mischprobe gab keine Depression.

S-(α-Amino-propionyl)-penicillamin (β,β-Dimethyl-lanthionin) V

4,5 g S-(α-Acetamino-propionyl)-penicillamin werden mit 75 ccm 20-proc. Salzsäure 5 Stunden unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird über Kohle gezogen und i. V. zur Trockene verdampft. Der Rückstand wird mit Alkohol kurz aufgekocht, abgekühlt und filtriert. Aus der alkoholischen Lösung fällt die Diaminoverbindung beim Abstumpfen mit Pyridin aus. Die Verbindung wird zweimal durch Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 1 g. Schmp. 235—240° (Braunfärbung und Zers.).

$C_8H_{16}O_4N_2S$ (236)	Ber. N 11,86	S 13,55
	Gef. » 11,50	» 13,66

Das β,β-Dimethyl-lanthionin wurde zum Vergleich auf einem zweiten Wege dargestellt.

3 g Penicillamin-methylester-hydrochlorid werden in 10 ccm Alkohol gelöst und zu einer Lösung von 1,1 g Natrium in 30 ccm abs. Alkohol gegeben. Hierzu wird eine Lösung von 2,6 g Amino-β-chlorpropionsäure-methylester-HCl gegeben und das Gemisch auf dem Dampfbad 20 Minuten lang zum Sieden erhitzt, wobei Kochsalz ausfällt. Nach dem Abkühlen wird hiervon abfiltriert und die alkoholische Lösung i. V. bis zur Trockene verdampft. Der Diester verbleibt als öliger Rückstand und wird durch 10-stündiges Kochen mit 75 ccm conc. Salzsäure verseift. Die salzsaure Lösung wird warm mit Kohle filtriert und i. V. bis zur Trockene eingedampft. Nach dem Lösen des Rückstandes in etwa 25 ccm abs. Alkohol wird filtriert und die alkoholische Lösung durch Zugabe von Pyridin neutral gestellt, wobei die freie Base gallertig ausfällt. Nach Absaugen und Waschen mit Alkohol wird sie aus Wasser/Alkohol umkristallisiert. Ausbeute etwa 200 mg. Sie schmilzt unscharf u. Zers. zwischen 230—240°. Die Mischprobe mit dem Produkt des vorhergehenden Versuches gab keine Depression. Auch in ihren Löslichkeitseigenschaften besteht kein Unterschied.

Biologische Versuche mit Verbindung III ($R=CH_2C_6H_5$) [15])

Für den Fermentationsprozeß wurde eine synthetische Nährbrühe folgender Zusammensetzung verwendet:

3,0 g KH_2PO_4	0,005 g $CuSO_4$	0,05 g $CaCl_2$	7,5 g Glukose
0,25 » $MgSO_4$	0,02 » $ZnSO_4$	0,5 » Na_2SO_4	5,0 » Ammonlaktat
0,1 » $FeSO_4$	0,02 » $MnSO_4$	22,5 » Laktose	3,0 » Ammonacetat

mit Wasser zu einem Liter aufgefüllt.

[15]) Ausgeführt und ausgewertet von Herrn Dr. Klendauer.

Das p_H wird so eingestellt, daß nach Sterilisation ein Wert von 6,5 erreicht war.

Die Fermentation wurde mit einem Penicillium chrysogenum-Stamm nach dem Oberflächenverfahren durchgeführt in Brutkölbchen (300 ccm Inhalt) mit 100 ccm Füllung. Temperatur 24°. Die optimale Penicillin-conc. wurde am 9.—10. Tag erreicht. Die Penicillinprüfung erfolgte nach der Verdünnungsmethode (Knöll) und dem Lochtest.

Zugesetzte Substanz (0,5 g/Ltr. Nährbrühe)	Ausbeute	
	O. E.	Steigerungsfaktor
Ohne Zusatz (Normalansatz)	100	1,0
Phenylessigsäure	135	1,35
Cystein + Valin + Phenylessigsäure	270	2,7
Verbindung III	200	2,0

(Abgeschlossen am 18. Juli 1950)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). Printed in Germany. — Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

ARCHIV DER PHARMAZIE

UND BERICHTE

DER DEUTSCHEN PHARMAZEUTISCHEN GESELLSCHAFT

Herausgegeben von der

Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Hamburg
und der Arbeitsgemeinschaft der Apothekerkammern
des Vereinigten Wirtschaftsgebietes, Frankfurt/M.

Schriftleitung:

Prof. Dr. FRIEDRICH von BRUCHHAUSEN, Braunschweig,

unter Mitwirkung von

Prof. Dr. ROBERT JARETZKY, Braunschweig,
Prof Dr. HANS KAISER, Stuttgart

283. Band des Archivs der Pharmazie
55. Band der Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft

Heft 3

Inhaltsübersicht:

H. D. Wulff, Ölgehalt und Chromosomenzahl des nordamerikanischen Kalmus (Acorus Calamus L.)

Walther Awe und *Irmgard Reinecke*, Über die Einwirkung von Chlor auf *a*, *a*-Bis-(4-chlor-phenyl) β,β,β-trichlor-aethan (DDT)

Georg Zöllner, Über einige Ursachen von Auswertungsdifferenzen bei der Digitalisstandardisierung in verschiedenen Instituten

L. Kofler und *H. Winkler*, Über eine neue Methode zur Prüfung von Arzneigemischen

Karl Kindler, *Karl Schrader* und *Bernd Middelhoff*, Über neue und verbesserte Wege zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Aminen. XIV. Über die Synthese von lobelin-ähnlichen β-Penyläthylaminen

Karl Kindler und *Karl Schrader*, Über einen neuen Weg zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Benzylcyaniden

Hans Werner Bersch, C-Methylierung des Dihydroberberins durch Formaldehyd

Wilhelm Völksen, Beiträge zur Kenntnis der Kartoffelbestandteile. II. Über das Kartoffelfett (Ätherextrakt)

Übersichtsreferate:

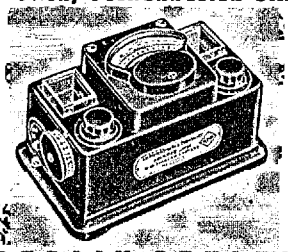
W. Kunz, Neue Arzneimittel der Nachkriegszeit

*

Erscheint vierteljährlich. Jahresbezugspreis DM 24.— zuzüglich Porto. Einzelheft DM 6.40

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neuer Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte Druckschriften

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 84 81 22

KARL LOHMANN

Anleitungen zum physiologisch-chemischen Praktikum

1948 · 204 Seiten mit 13 Abbildungen · Halbleinen DM 7.—

„Dies Buch bietet mehr, als sein Titel verrät und leitet nicht nur zur praktischen Ausführung aller wichtigen physiologisch-chemischen Reaktionen an. Wer es durchstudiert, arbeitet sich an Hand der praktischen Aufgaben in anschaulicher Weise in die ganze physiologische Chemie ein."

K. Felix in „Angew. Chem." 62. Jg. 1950, Heft 4

*

LUDWIG und ADELHEID KOFLER

Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische

1945 · 205 Seiten mit 109 Abbildungen und zahlreichen Tabellen
Halbleinen DM 14.—

„Nach Meinung des Referenten sollten die Kofflerschen Methoden in allen Organiker-Laboratorien Eingang finden."

Anschütz in „Kolloid-Zeitschr." Bd. 114, Heft 1

„. . . So liegt, im Ganzen gesehen, ein Werk vor uns, das für den analytischen Chemiker von unschätzbarem Wert ist. Die Vff. haben auf ihrem Sondergebiet Pionierarbeit in gediegenster Form geleistet, wofür ihnen die Fachwelt zu größtem Dank verpflichtet ist . . ."

Tschirch in „Dtsch. Chem.-Zeitschr.", 2. Jg. 1950, Heft 1/2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.

POLITECHNIKA

JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

—

BAND 569 · HEFT 3

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Liebigs Annalen der Chemie · Weinheim/Bergstr. 1950 · Band 569 · Heft 3 · Seiten 161—246

Inhalt

Alfred Roedig, Aufbauende Enthalogenierung von Polychlor-Verbindungen I. Über einen roten Perchlorkohlenstoff C_8Cl_8 und andere Produkte der partiellen Dechlorierung von Oktachlorpropan (Mit 2 Figuren im Text) 161

H. D. Vogelsang, Th. Wagner-Jauregg und R. Rebling, Über die Homologen des Aethylenrhodanhydrins sowie deren Äther und Thioäther . . . 183

Siegfried Hünig, Über die Kondensation des Crotonaldehyds mit sekundären Aminen I. (Mit 8 Figuren im Text) 198

Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann und Günter Rummert, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, X.: Bis-desmethyl-β-carotin (Mit 8 Figuren im Text) 226

Hans Herloff Inhoffen, Horst Pommer und Ferdinand Bohlmann, Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XIV. Aufbau des β-Carotins (Mit 1 Figur im Text) 237

Für die Herren Mitarbeiter zur Beachtung

Eine wissenschaftliche Zeitschrift kann bei gleichen Herstellungskosten ihren Lesern um so mehr bringen, je knapper die einzelnen Beiträge in der Abfassung gehalten sind. Kürze der Darstellung ist dem Verständnis förderlicher als ungehemmte Weitschweifigkeit. Auf lange historische Einleitungen, wiederholte Beschreibung schon geschilderter Operationen, auf die liebevolle Charakterisierung an sich nebensächlicher Substanzen aus parallelen Reihen sollte verzichtet werden. Hier ist gedrängte Zusammenfassung im Lapidarstil am Platze.

Die Redaktion behält sich vor, Manuskripte, die den angedeuteten Grundsätzen entgegenlaufen, dem Autor zur Kürzung zurückzusenden.

Abhandlungen, deren Inhalt, wenn auch nur teilweise, schon an anderer Stelle veröffentlicht worden ist oder veröffentlicht werden soll, werden nicht aufgenommen.

Es wird besonders gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Nur dann ist das schnelle Erscheinen der Abhandlungen gewährleistet. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betr. Beitrages.

Zusammengesetzte Namen sollen der Übersichtlichkeit wegen schon im Manuskript unter Anwendung von Trennungsstrichen wiedergegeben werden, z. B. Methyl-naphthyl-keton, nicht „Methylnaphthylketon".

Formeln, die wiederkehren, werden zweckmäßig mit römischen Ziffern numeriert, die einen einfachen Hinweis gestatten.

Bei der Wiedergabe der Analysen ist im allgemeinen von der Anführung der Belegzahlen Abstand zu nehmen.

Zitate von Zeitschriften werden nach dem jetzt allgemein eingeführten Brauch abgekürzt.

Die Redaktion

Liebigs Annalen erscheinen in Bänden zu je drei Heften. Die Redaktion besorgt Prof. Dr. Heinrich Wieland, (13b) Starnberg, Obb., Schießstättstraße 12.

50 Sonderabzüge werden den Verfassern kostenlos geliefert.

Abonnementspreis je Band DM 18.— zuzügl. Versandkosten.

Einzelheft DM 6,50.

Copyright 1950 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. — Printed in Germany. — Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten.

Ausgegeben am 4. September 1950

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

569. Band

Aufbauende Enthalogenierung von Polychlor-Verbindungen I.

Über einen roten Perchlorkohlenstoff C_6Cl_6 und andere Produkte der partiellen Dechlorierung von Oktachlorpropan

Von *Alfred Roedig*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg)

(Mit 2 Figuren im Text)

I. Allgemeines über die partielle Dechlorierung von Polychlor-Verbindungen durch Aluminium

Durch unedle Metalle wie Aluminium, Zink, Eisen oder Magnesium werden Poly- und Perchlorparaffine total oder auch partiell enthalogeniert.

Während die von E. Berger[1]) entdeckte Total-dechlorierung, die gewöhnlich in Abwesenheit von Lösungsmitteln nur nach sehr starker thermischer Aktivierung eintritt, zu einer vollständigen Zersetzung der organischen Halogenverbindung führt, wird die partielle Dechlorierung, wie schon kurz mitgeteilt[2]), unter Ausbildung wohldefinierter Reaktionsprodukte am besten mit Aluminium in ätherischer Lösung durchgeführt.

Je nach der Konstitution der verwendeten Polychlor-Verbindung sind nun als partielle Dechlorierungen zwei verschiedene Reaktionsweisen zu unterscheiden, die unter bestimmten Voraussetzungen aneinander gekoppelt sind, nämlich: 1. die Bildung von Doppelbindungen (Olefinisierung) und 2. die Neuknüpfung von Kohlenstoffbindungen (aufbauende Enthalogenierung).

Für eine aufbauende Enthalogenierung bietet der Tetrachlorkohlenstoff, welcher mit Aluminium ohne Verdünnungsmittel leicht in Hexachlor-äthan übergeführt werden kann, ein einfaches, lange bekanntes Beispiel[3]).

[1]) C. r. 171, 29 (1920).
[2]) A. Roedig, Experientia 4, 305 (1948).
[3]) K. A. Hofmann und E. Seiler, B. 38, 3058 (1905).

Dagegen führt die Dechlorierung, wenn man sie mit Aluminium in ätherischer Lösung am Hexachlor-äthan selbst vornimmt, nur zur Ausbildung von Doppelbindungen:

$$CCl_3—CCl_3 \longrightarrow CCl_2=CCl_2$$

Eine Kopplung von Olefinbildung und aufbauender Dechlorierung, welche die direkte Synthese von Polychlor-polyenen ermöglicht, wurde erstmals beim Oktachlor-propan und den beiden isomeren Heptachlor-propanen nachgewiesen[2]). Dabei habe ich eine reaktive CCl_3- oder $CHCl_2$-Gruppe in einem primär gebildeten Polychlor-olefin als unerläßliche Vorbedingung für die Knüpfung von C—C-Bindungen erachtet und z. B. für das Oktachlor-propan (I) folgenden Reaktionsverlauf angenommen:

$$\underset{(I)}{CCl_3—CCl_2—CCl_3} \longrightarrow \underset{(II)}{CCl_2=CCl—CCl_3} \longrightarrow$$

$$[\underset{(III)}{CCl_2=CCl—CCl_2—CCl_2—CCl=CCl_2}] \longrightarrow \underset{(IV)}{CCl_2=CCl—CCl=CCl—CCl=CCl_2}$$

Für eine solche Folge der Teilreaktionen, die auch auf die anderen Polychlor-paraffine übertragen werden kann, spricht die Tatsache, daß die primären olefinischen Enthalogenierungsprodukte als Zwischenstufen isolierbar sind und für sich mit Aluminium umgesetzt die gleichen Endprodukte ergeben.

Weiterhin ist, wenn die oben gemachten konstitutionellen Voraussetzungen zutreffen, eine aufbauende Enthalogenierung überhaupt nur bei Polychlor-Verbindungen mit einer ungeraden Anzahl von Kohlenstoffatomen zu erwarten. Bei gerader Kohlenstoffzahl muß die Dechlorierung auf der Olefinstufe stehen bleiben.

Tatsächlich konnte ich, wie aus Hexachlor-äthan, so z. B. auch aus Dekachlor-butan (V) nur ein nicht mehr kupplungsfähiges Perchlor-olefin (VI) erhalten:

$$\underset{(V)}{CCl_3—CCl_2—CCl_2—CCl_3} \longrightarrow \underset{(VI)}{CCl_2=CCl—CCl=CCl_2}$$

Andererseits glückte es mir, die aufbauende Enthalogenierung in der C_5-Reihe beim Oktachlor-pentadien-(2,4) mit Aluminium erneut zu verwirklichen, während R. W. Bost und J. A. Krynitski[4]) mit Kupfer als Dechlorierungsmittel nur harzige Produkte erhielten.

II. Reaktionsprodukte der stufenweisen Dechlorierung des Oktachlor-propans

Als primäres Dechlorierungs-Produkt des Oktachlor-propans (I) konnte ich, wie gesagt, das Hexachlor-propylen (II) nachweisen.

[4]) Amer. Soc. 70, 1027 (1948).

Da dieses leichter als Oktachlor-propan zugänglich ist, bin ich bei den weiteren Versuchen meist direkt vom Hexachlor-propylen ausgegangen.

Mit Aluminium-spänen in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid treten beide Polychlor-Verbindungen (I und II) nach kurzem Anwärmen der ätherischen Lösung in eine äußerst lebhafte Reaktion ein. Ganz offensichtlich ist zu dieser mit starker Wärmeabgabe verbundenen Umsetzung eine gewisse Anreicherung an Aluminiumchlorid notwendig. Wird von vorneherein kein Aluminiumchlorid zugesetzt, so bildet es sich durch allmähliche Wechselwirkung von Metall und Halogenverbindung. Die Reaktion beschleunigt sich dann mit allen Anzeichen einer Autokatalyse. Da die Reaktionsgeschwindigkeit plötzlich lawinenartig anschwellen kann, besteht immer eine Gefahr der Auslösung von spontanen Total-dechlorierungen (Berger-Reaktionen), die bei größeren Ansätzen recht unangenehm sein können.

Aluminium-grieß oder Aluminium-pulver reagieren naturgemäß viel träger, so daß man eine plötzliche Total-dechlorierung nicht zu befürchten braucht. Die Anwendung dieser Aluminiumsorten hat sich namentlich zur Erfassung der Zwischenprodukte als sehr vorteilhaft erwiesen.

Besonders auffällig ist beim Oktachlor-propan und Hexachlor-propylen die tief rote Farbe der Dechlorierungs-Produkte, die nach dem Ausschütteln mit Wasser erhalten bleibt und demnach nicht auf eine Komplexbildung mit dem Aluminiumchlorid zurückgeführt werden kann. H. J. Prins, welcher kürzlich über die Einwirkung von Kupferbronze bzw. Kupfer(I)-chlorid auf Hexachlor-propylen berichtete[5]) hebt die rote Farbe der Reaktionsprodukte ebenfalls hervor. Es gelang ihm aber nicht, eine für die intensive Färbung verantwortliche Substanz aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren. Er erhielt lediglich zwei farblose Produkte, ein C_6Cl_{10} vom Schmp. 50° und ein C_6Cl_8 vom Schmp. 183°.

In meinen Versuchen wiesen jedoch schon die höheren Dechlorierungs-grade[6]) (Tab. 1) darauf hin, daß die Reaktion nicht auf der

Tab. 1. Dechlorierungs-grade in % von Oktachlor-propan (Okta) und Hexachlor-propylen (Hexa) mit Aluminium in siedendem Äther

Zeit	Pulver		Grieß		Späne	
	Okta	Hexa	Okta	Hexa	Okta	Hexa
4 h	—	—	7,6(+) 4,5	4,6(+)	59,0	50,6(+) 45,0
8 h	—	—	30,5	4,8(+)	56,6	49,2 54,3
16 h	17,7	—	53,3 50,5	—	58,1	—
30 h	19,0	0,6	61,0 63,3(+)	17,3 17,9(+)	68,0(+)	53,0(+)
50 h	22,4(+)	0,6 3,2(+)	48,4 70,8(+)	41,1(+)	—	—

(+) mit 1% $AlCl_3$-Zusatz; — nicht geprüft.

[5]) Rec. 68, 419 (1949).

[6]) Der Dechlorierungsgrad wird ausgedrückt durch die Menge des metallgebundenen Chlors in Proc. des ursprünglich an Kohlenstoff gebundenen Chlors.

Stufe der C_6Cl_8-Bildung stehengeblieben sein kann. Beim Oktachlor-propan wären dann nämlich Dechlorierungs-grade von höchstens 50% bzw. 33,3% beim Hexachlor-propylen zu erwarten.

Tatsächlich scheiden sich unter den von mir gewählten Bedingungen beim Abdampfen der vom Aluminiumchlorid befreiten Ätherlösung in dem öligen Rückstand rote, seidig glänzende Nadeln (Schmp. 153°) ab, deren Analyse und Molekulargewichtsbestimmung die Formel C_6Cl_6 ergibt.

Neben dieser roten, kristallisierten Verbindung fällt regelmäßig noch ein rotes Öl (Sdp. 0,1 mm/120—122°) an, welches sich trotz der immer wieder beobachteten sehr engen Siedegrenzen als uneinheitlich erweist. Beim Stehen auf Eis scheiden sich zuerst weitere Mengen des roten C_6Cl_6 vom Schmp. 153° ab. Dann erscheinen nach einiger Zeit, wobei die Farbe des Öles unverändert rot bleibt, farblose Kristalle, die bei 72° schmelzen und die Zusammensetzung C_6Cl_8 besitzen. Wird die Dechlorierung mit Aluminium-grieß weniger weit vorangetrieben, so läßt sich aus dem roten Öl auch noch das Prinssche C_6Cl_8 vom Schmp. 183° isolieren.

Höchst aufschlußreich war nun die zunächst rein zufällig gemachte Beobachtung, daß die rote Farbe des Öles bei lang andauernder Belichtung der Benzol-lösung verschwindet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt dann ein dicker Kristallbrei von Hexachlorbenzol, was nur mit einer Umlagerung des in dem Öl enthaltenen roten C_6Cl_6 erklärt werden kann. Da das Hexachlor-benzol (im Gegensatz zum roten C_6Cl_6) in dem Öl sehr schwer löslich bzw. nicht mit demselben flüchtig ist, gelingt so die Reindarstellung des Öles selbst. Nach wiederholter Hochvakuumdestillation erhält man eine farblose Flüssigkeit vom Sdp. 0,1 mm/105°, welche die Zusammensetzung C_6Cl_8 besitzt, keinerlei Kristallisationsneigung zeigt und im Geruch sehr an das schon bekannte Hexachlor-butadien-(1,3) erinnert.

Die so dargestellten C_6Cl_8-Körper habe ich mangels einer sicheren konstitutionellen Zuordnung früher schon als α-C_6Cl_8 (Öl), β-C_6Cl_8 (Schmp. 72°) und γ-C_6Cl_8 (Schmp. 183°, identisch mit dem Prinsschen) unterschieden[2]).

Während ich also mittels Aluminium außer dem Prinsschen C_6Cl_8 noch zwei weitere Körper dieser Zusammensetzung und ein rotes kristallisiertes C_6Cl_6 gewinnen konnte, gelang es mir nicht das zuvor erwähnte C_6Cl_{10}, für das H. J. Prins[5]) die Struktur des Dekachlor-hexadien-(1,5) (III) durch Abbaureaktionen gesichert hat, als Vorstufe der C_6Cl_8-Körper zu isolieren. Daß es sich aber auch bei meinen Versuchen intermediär bildet, ist kaum zu bezweifeln. Jedenfalls wird reines Dekachlor-hexadien-(1,5), wie ich mich gemeinsam mit E. Kuchinke[7]) überzeugte, von Aluminiumspänen in Äther in

[7]) Diplomarbeit Würzburg 1950.

ähnlich heftiger Weise angegriffen wie Oktachlor-propan und Hexachlor-propylen, wobei eben dieselben Reaktionsprodukte, nämlich das rote kristallisierte C_6Cl_6 und die verschiedenen C_6Cl_8-Körper entstehen. Offenbar wird also das Dekachlor-hexadien-(1,5) von Aluminium sehr rasch weiter dechloriert, so daß es sich hier dem Nachweis entzieht.

Demgegenüber verläuft die Dechlorierung mit Kupferbronze in Methanollösung nach H. J. Prins[5]) so träge, daß sie im wesentlichen schon beim γ-C_6Cl_8 stehenbleibt. Meine C_6Cl_8-Körper und das rote C_6Cl_6 lassen sich mit Kupfer nicht darstellen. Je nach dem angestrebten präparativen Ziel ergänzen sich also die beiden Verfahren in glücklicher Weise.

III. Nebenreaktionen bei der partiellen Dechlorierung des Oktachlor-propans und Hexachlor-propylens

Im Verlaufe der Einwirkung von Kupfer auf Hexachlor-propylen in Methanollösung hat H. J. Prins[5]) ein mit Wasserdämpfen flüchtiges Nebenprodukt abgetrennt, welches er als Trichlor-acrylsäuremethylester identifizierte.

Durch Nebenreaktionen können aber auch in ätherischer Lösung u. U. erhebliche Mengen von Hexachlor-propylen für die aufbauende Enthalogenierung verlorengehen. Mit Aluminium als Dechlorierungsmittel habe ich gelegentlich Trichlor-acrylsäure und 1,1,2,2-Tetrachlor-äthan in größerer Menge vorgefunden. Zink, welches in Äther ähnlich wie Aluminium mit Hexachlor-propylen zu reagieren vermag, lieferte Trichlor-acrylsäure und Trichlor-acrylsäureäthylester. Auch mit Magnesium wurde Trichlor-acrylsäureäthylester erhalten.

Eine Erklärung für die Bildung dieser unerwünschten Nebenprodukte darf man möglicherweise in den Reaktionsvorgängen a—f sehen:

a) $CCl_2{=}CCl{-}CCl_3 + H_2O \longrightarrow CCl_2{=}CCl{-}COCl + 2\,HCl$
b) $CCl_2{=}CCl{-}CCl_3 + C_2H_5{-}O{-}C_2H_5 \longrightarrow CCl_2{=}CCl{-}COCl + 2\,C_2H_5Cl$
c) $CCl_2{=}CCl{-}COCl + C_2H_5{-}O{-}C_2H_5 \longrightarrow CCl_2{=}CCl{-}COOC_2H_5 + C_2H_5Cl$
d) $CCl_2{=}CCl{-}COCl + H_2O \longrightarrow CCl_2{=}CCl{-}COOH + HCl$
e) $CCl_2{=}CCl{-}COOH \longrightarrow CCl_2{=}CHCl + CO_2$
f) $CCl_2{=}CHCl + HCl \longrightarrow CHCl_2{-}CHCl_2$

Folgende Beobachtungen sprechen für diese Erklärung. Die Menge der gebildeten Trichlor-acrylsäure ist besonders groß, wenn man die Dechlorierung mit Aluminium an der äußerst hygroskopischen Molekülverbindung von Hexachlor-propylen und Aluminiumchlorid $C_3Cl_6 \cdot AlCl_3$[8]) vornimmt. Tatsächlich läßt sich Hexachlor-propylen zu 30—40% in Trichlor-acrylsäurechlorid überführen, wenn man durch eine Chloroformlösung des $AlCl_3$-Komplexes feuchte Luft leitet. Ferner wird beim Auftropfen von Wasser auf die Molekülverbindung in beträchtlicher Menge Trichlor-acrylsäure gebildet. Damit wären die Nebenreaktionen a und d als schädliche Nebenwirkungen von Feuchtigkeit verständlich gemacht.

Daß Säurechloride in Gegenwart von Metallhalogeniden ($ZnCl_2$, $MgBr_2$, $AlCl_3$) Diäthyläther zu spalten vermögen, ist seit langem bekannt[9])[10])[11]). (Stufe c.)

[8]) Dargestellt nach H. J. Prins, Rec. **51**, 1070 (1932).
[9]) E. E. Blaise, C. r. **140**, 661 (1905).
[10]) J. F. Norris und R. C. Young, Amer. Soc. **46**, 2580 (1924).
[11]) N. Koslow, R. Bogdanowskaja und J. Ssologub, C. **1936**, II, 1896.

Nun ist aber die Menge der Nebenprodukte oft so groß, daß ihre Entstehung nicht auf Feuchtigkeit allein zurückgeführt werden kann. Mit Zinkstaub wurde z. B. der Trichlor-acrylsäureäthylester einmal auch in absolut trockenem und alkoholfreiem Äther in einer Menge von mehr als 70% der Theorie erhalten. Deshalb ist anzunehmen, daß die Nebenreaktionen eher durch die Ätherspaltung b als durch die Hydrolyse a eingeleitet werden. Die Trichlor-acrylsäure wird sich dann durch den Wasserzusatz bei der Aufarbeitung gebildet haben. Indem nämlich die Versuche an dem Komplex gezeigt haben, wie überraschend leicht die Chloratome der $-CCl_3$-Gruppe im Hexachlor-propylen hydrolysierbar sind, ist die Annahme gerechtfertigt, daß sich das Hexachlor-propylen auch dem Äther gegenüber wie ein Säurechlorid verhält.

Weniger gesichert sind die Stufen e und f. Trichlor-äthylen war nicht nachweisbar. Nach H. J. Prins[12]) soll Trichlor-äthylen Chlorwasserstoff in Gegenwart von $AlCl_3$ nur zum 1,1,1,2-Tetrachlor-äthan anlagern. Demgegenüber haben jedoch E. Müller und C. Höhn[13]) das 1,1,1,2- und das 1,1,2,2-Tetrachlor-äthan im Verhältnis 5:1 erhalten. Vielleicht widersteht das 1,1,2,2-Tetrachlor-äthan der dechlorierenden Wirkung von Aluminium besser als sein Isomeres, so daß es hier allein zur Beobachtung gelangt.

IV. Die Konstitution des roten C_6Cl_6 und des γ-C_6Cl_8

Unter den Dechlorierungs-Produkten des Oktachlor-propans erweckte der durch seine rote Farbe auffallende Perchlorkohlenstoff C_6Cl_6 von Anfang an besonderes Interesse. Diese rote Verbindung konnte mit Aluminiumspänen in Äther wie aus Oktachlor-propan, Hexachlor-propylen und Dekachlor-hexadien-(1,5) so auch aus γ-C_6Cl_8, und zwar diesmal als alleiniges Reaktionsprodukt, dargestellt werden. Umgekehrt war sie durch Aufnahme von zwei Chloratomen wieder sehr leicht in γ-C_6Cl_8 überzuführen.

Die Schlüsselstellung, welche dieses γ-C_6Cl_8 zweifellos in dem ganzen Konstitutionsproblem einnimmt, erhellt ferner aus den charakteristischen Umlagerungsreaktionen der übrigen C_6Cl_8-Isomeren.

Bei etwa 250° wandelt sich nämlich das ölige α-C_6Cl_8 quantitativ in das kristallisierte β-C_6Cl_8 um. Bei 280° oder durch Behandlung mit Chlorgas bei 150—200° gehen α- und β-C_6Cl_8 in γ-C_6Cl_8 über.

$$\alpha\text{-}C_6Cl_8 \xrightarrow{250^\circ} \beta\text{-}C_6Cl_8 \xrightarrow{280^\circ} \gamma\text{-}C_6Cl_8 \underset{Cl_2}{\overset{Al}{\rightleftharpoons}} C_6Cl_6$$

Ein Umstand, der die Lösung der Konstitutionsfrage anfänglich sehr erschwerte, war die wiederholte irrtümliche Deutung, welche das γ-C_6Cl_8 seit seiner Entdeckung durch H. J. Prins erfahren hat.

---

[12]) Rec. 45, 80 (1926).
[13]) J. pr. chem. (2) 133, 289 (1926).

Bereits 1914 war dafür die offenkettige En-in-Formel (VII) aufgestellt worden[14]), während 1932 die Struktur des Oktachlor-hexatrien-(1,3,5) (IV) angegeben wurde[15]).

Formel VII wurde durch den hydrolytischen Abbau mit conc. Schwefelsäure gestützt, der zu einem farblosen Diketon $C_6O_2Cl_4$ führte. Dieses Diketon (VIII) wurde von conc. Kalilauge unter heftiger Verpuffung gespalten, was H. J. Prins durch die Bildung von Monochlor-acetylen erklärte:

$$\underset{\text{(VII)}}{CCl_2{=}CCl{-}CCl_2{-}CCl_2{-}C{\equiv}CCl} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{(VIII)}}{CCl_2{=}CCl{-}CO{-}CO{-}C{=}CCl}$$

$$\xrightarrow{KOH} CCl_2{=}CCl{-}CO{-}COOK + CH{=}CCl$$

Mir erschien, als ich mich 1948 zu einer vorläufigen Mitteilung meiner Ergebnisse entschloß[2]) von den beiden Prinsschen Formeln für das γ-C_6Cl_8[16]) IV näherliegend, weil bei der zu seiner Bildung führenden Reaktion ein Oktachlor-hexatrien durchaus zu erwarten ist. Weiterhin hielt ich Formel IV auch deswegen für ziemlich sicher, weil ich das γ-C_6Cl_8 durch Chlorierung des Hexachlor-hexatriens (IX) darstellen konnte.

$$\text{(IX)}\quad CCl_2{=}CCl{-}CH{=}CH{-}CCl{=}CCl_2$$

Für dieses aus asym. Heptachlor-propan und Aluminium erhaltene Polychlor-polyen konnte ich durch die Perchlorierung zu einem Dodekachlor-hexan und den Abbau zu α,α'-Dichlor-muconsäure einen mir eindeutig erscheinenden Strukturnachweis erbringen.

Sollte nun γ-C_6Cl_8 wirklich das Oktachlor-hexatrien (IV) sein, so wären als dessen Dechlorierungsprodukte C_6Cl_6 nur die Dien-ine (X oder XI) in Frage gekommen.

$$\underset{\text{(X)}}{CCl_2{=}CCl{-}C{\equiv}C{-}CCl{=}CCl_2} \qquad \underset{\text{(XI)}}{CCl_2{=}CCl{-}CCl{=}CCl{-}C{\equiv}CCl}$$

Keine dieser Formeln vermochte jedoch eine Erklärung für die rote Farbe meiner Substanz zu geben.

Daß die rote Farbe durch Verunreinigungen oder durch Halochromie-effekte hervorgerufen wird, war nach dem Ergebnis der chromatographischen Adsorption und der Aufnahme der Lichtabsorptionskurve mit dem Pulfrich-Photometer ausgeschlossen.

An Aluminiumoxyd (Brockmann) ließ sich das C_6Cl_6 aus Petrolätherlösung nicht adsorbieren. Dagegen lief der Petroläther farblos aus, wenn die Säule mit Aktivkohle gefüllt war. Die Elution mit Äther ergab rote Nadeln von unverändertem C_6Cl_6.

---

[14]) H. J. Prins, J. pr. chem. (2) 89, 423 (1914).

[15]) H. J. Prins, Rec. 51, 1065 (1932).

[16]) Die weiteren Formeln für das γ-C_6Cl_8 welche H. J. Prins seit 1946 vertritt [Rec. trav. chim. (Pays-Bas) 65, 184 (1946)], sind mir infolge der mangelhaften Informationsmöglichkeiten über die ausländische Literatur erst 1949 bekanntgeworden.

Die Lichtabsorptionskurve in Benzollösung (Fig. 1) zeigt ein deutliches Maximum im Blau (λ_{max} 450 mμ) mit langsamem Abfall bis gegen 650 mμ.

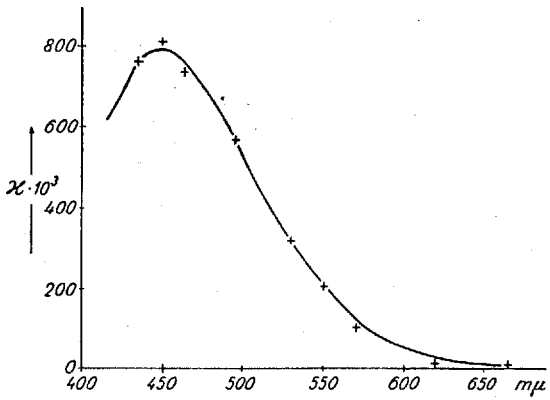
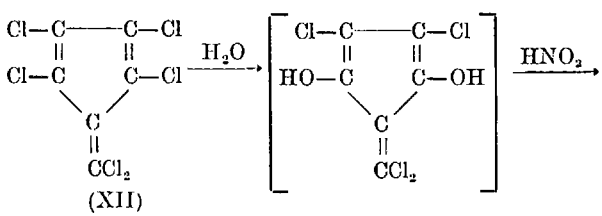


Fig. 1.
Absorptionsspektrum von Perchlor-fulven in Benzol

Fig. 2. UV-Absorptionsspektrum von Perchlorfulven in Hexan

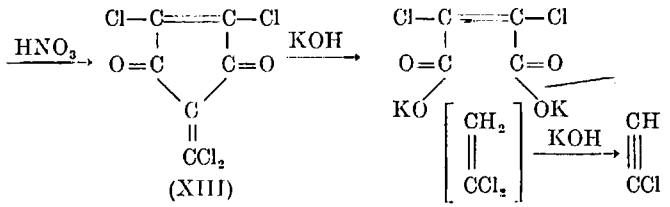
Die Aufnahme des UV-Absorptionsspektrums in Hexanlösung (Fig. 2), welche ich der Freundlichkeit der Herren Dr. E. Merkel und Dr. Chr. Wiegand[17]) verdanke, weist mit der ausgesprochenen Feinstruktur der langwelligsten ultravioletten Bande auf einen ebenen Bau des Moleküls hin[18]).

Schließlich konnte ein einwandfreier Strukturbeweis durch Hydrolyse, Dehydrierung mit Salpetersäure und Alkalispaltung des primären Oxydationsproduktes erbracht werden. Die dabei anfallenden Abbauprodukte waren Monochloracetylen und Dichlormaleinsäure, was durch folgenden Reaktionsablauf verständlich gemacht werden kann:



[17]) Bayer-Farbenfabriken, Wuppertal-Elberfeld.

[18]) E. Merkel und Chr. Wiegand, A. 550, 175 (1942); Naturwiss. 34, 122 (1947); Ztschr. Naturforsch. 3b, 93 (1948).



Damit gab sich die rote Verbindung als das Perchlor-fulven (XII) zu erkennen.

Überraschenderweise war nun das in sehr guter Ausbeute erhältliche Oxydationsprodukt des Perchlor-fulvens mit dem früher schon aus γ-C_6Cl_8 hergestellten $C_6O_2Cl_4$ identisch[19]). Während H. J. Prins dafür die Struktur VIII angenommen hatte, macht die gemeinsam mit G. Voß[20]) vorgenommene Variation des Alkaliabbaus, die zu einer einwandfreien Identifizierung sämtlicher Spaltstücke führte, Formel XIII wahrscheinlich[21]).

Diese Variation besteht darin, daß man das $C_6O_2Cl_4$ mit conc. wäßriger Kalilauge in Gegenwart von Quecksilber(II)-cyanid behandelt, so daß das Monochloracetylen, bevor es zur Verpuffung kommen kann, als schwer lösliches Quecksilbersalz isolierbar wird. Der Schmp. des Salzes wurde nach zweimaliger Umkristallisation aus Chloroform zu 183° bestimmt. Bashford, Emeléus und Briscoe[22]) sowie Ingold[23]) geben 185° an.

Die Reindarstellung der Dichlormaleinsäure ist schwierig, da dieser Körper ungemein zerfließlich ist. (Näheres im exp. Teil.) Die reine Säure zeigte im Misch-Schmp. mit einem aus Furfurol dargestellten Präparat[24]) keine Depression.

Um jede Täuschung auszuschließen, haben wir sowohl die Dichlormaleinsäure aus Furfurol als auch die Abbausäure des $C_6O_2Cl_4$ in den Di-p-nitrobenzylester[25]) übergeführt.

Für die Fulven-Natur des roten C_6Cl_6 spricht auch, ganz abgesehen von der Farbe und dem vorerwähnten Abbauversuch, die in Anbetracht des perchlorierten Zustandes gänzlich ungewohnte Reaktionsfreudigkeit der Verbindung. Andererseits ist eben als Folge der Perchlorierung die hohe Beständigkeit hervorzuheben,

---

[19]) Nach H. J. Prins (loc. cit.) sublimiert das $C_6O_2Cl_4$ bei 215°. Meine Präparate hatten einen scharfen Schmp. bei 232°.

[20]) Diplomarbeit Würzburg 1950.

[21]) In analoger Weise haben Jackson und Mitarb. [Amer. Chem. J. 35, 154 (1906); 43, 135 (1910)] die Konstitution des 1,2,4,4-Tetrabrom-cyclopenten-(1)-dion-(3,5) durch Hydrolyse zu Dibrommaleinsäure und Dibrommethan bewiesen; vgl. auch A. Hantzsch und E. Strasser, A. 488, 203 (1931).

[22]) Chem. Soc. 1938, 1358.

[23]) Chem. Soc. 1924, 1535.

[24]) H. Simonis, B. 32, 2084 (1899); A. Salmony und H. Simonis, B. 38, 2582 (1905).

[25]) Von der Dichlormaleinsäure waren noch keine zur Identifizierung geeigneten Derivate beschrieben. Da die Chloratome verhältnismäßig leicht beweglich sind, kommt eine Kennzeichnung als Amid oder Anilid nicht in Frage.

welche dieses Fulven von dem nicht isolierbaren Wasserstoff-analogen und anderen leicht zersetzlichen Verbindungen dieser Körperklasse unterscheidet.

Kristallisiertes Perchlorfulven ist fast unbegrenzt haltbar. Dagegen dunkeln oder verblassen während längerer Zeit dem Tageslicht ausgesetzte Lösungen merklich. Beim Kochen mit Alkohol tritt eine allmähliche Zersetzung ein. Kalte, alkoholische Kalilauge bewirkt sogar augenblicklich eine vollständige Verharzung.

Die große Neigung zur Chloraddition wurde schon betont. Mit flüssigem Chlor im Druckrohr gelingt es über die Stufe des γ-C_6Cl_8 hinaus zwei weitere Chloratome zu zwei farblosen Verbindungen C_6Cl_{10} vom Schmp. 39° und 132° anzulagern, welche durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. Das höher schmelzende C_6Cl_{10} erwies sich als identisch mit dem Dekachlor-methylcyclopenten, dessen Darstellung aus Dekachlor-hexadien-(1,5) H. J. Prins vor kurzem mitgeteilt hat[5]).

Nach G. Voß wird Brom vom Perchlor-fulven ebenso wie Chlor in Tetrachlorkohlenstofflösung leicht zu einer farblosen Verbindung $C_6Cl_6Br_2$ addiert. Jedoch ist es bisher nicht möglich gewesen, mehr als zwei Bromatome anzulagern.

Erhitzt man das Perchlor-fulven mit Brom im Einschlußrohr auf 250—300°, so wandelt es sich, wie gleichfalls G. Voß gefunden hat, fast quantitativ in Hexachlorbenzol um. Dagegen ließ sich die in der Benzol-Lösung des rohen, roten Öles beobachtete photochemische Umlagerung nicht einwandfrei auf die reine Substanz übertragen.

Die katalytische Hydrierung mit Palladium in Dioxanlösung führte, was nicht weiter verwunderlich ist, zu keinem brauchbaren Ergebnis. Ob sich mit Maleinsäureanhydrid ein Dien-Addukt darstellen läßt, muß noch näher untersucht werden.

Die bemerkenswerteste Eigenschaft des Perchlor-fulvens ist zweifellos der Besitz von zwei leicht beweglichen Chloratomen, die diesen Körper zu verschiedenen Kondensationsreaktionen befähigen. So werden z. B. in ätherischer Lösung schon bei Raumtemperatur glatt zwei Chloratome gegen Anilinreste ausgetauscht. Auch mit Lithiumphenyl und Grignardlösungen lassen sich die reaktiven Chloratome nachweisen.

Die Umsetzungsprodukte des Perchlor-fulvens mit primären Aminen sind durchweg schwach gelblich-grau gefärbte, recht empfindliche Substanzen, die, ohne einen definierten Schmelzpunkt zu besitzen, verkohlen und sich aus keinem Lösungsmittel umkristallisieren lassen. Selbst in eiskalten Lösungen werden sie unter olivgrüner bis violettblauer Verfärbung ziemlich rasch zersetzt. Ihre Reindarstellung gelingt, wenn man die Rohprodukte in möglichst wenig eiskaltem Äther löst und tropfenweise bis zur Kristallisation Petroläther zusetzt.

Durch Kondensation mit o-Phenylendiamin konnte gezeigt werden, daß sich die beiden reaktiven Chloratome in benachbarter

Stellung befinden. Die Versuche, welche die Festlegung dieser Chloratome zum Ziele haben, sind noch nicht ganz abgeschlossen.

Wie Perchlor-fulven selbst, so zeichnet sich auch sein Oxydationsprodukt $C_6O_2Cl_4$ (XIII) durch eine hohe Beweglichkeit zweier Chloratome aus, die es zu ganz ähnlichen Umsetzungen geeignet machen.

Die Reaktionsprodukte des $C_6O_2Cl_4$ mit Aminen sind aber im Gegensatz zu denen des Fulvens vollkommen beständig, gut kristallisiert und viel intensiver farbig (orange bis purpurrot).

Die leichte Austauschbarkeit von Halogenatomen gegen stickstoffhaltige Reste ist eine typische Eigenschaft von cyklischen, ungesättigten Polyhalogen-ketonen und -diketonen, wie sich aus älteren Arbeiten von Th. Zincke und Mitarb.[25a]), F. J. Moore und R. M. Thomas[25b]) sowie C. Loring-Jackson und R. D. Mac Laurin[25c]) zur Genüge belegen läßt.

Ich habe dieses gleiche Verhalten noch bei zwei weiteren Polychlor-ketonen festgestellt, welche mir im Zuge der Konstitutionsaufklärung des Perchlor-fulvens zugänglich wurden, nämlich bei dem Monoketon C_6OCl_6 (Schmp. 86°) und bei dem Diketon $C_6O_2Cl_6$ (Schmp. 70°).

Das Monoketon C_6OCl_6 bildet sich als Vorstufe des $C_6O_2Cl_4$ (XIII) bei der Hydrolyse des γ-C_6Cl_8 mit Salpetersäure und dürfte daher die Konstitution XIV haben[26]). Mit Phosphorpentachlorid im Bombenrohr bei 200—250° läßt es sich nach G. Voß ebenso wie das $C_6O_2Cl_4$ in γ-C_6Cl_8 zurückverwandeln.

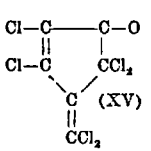
Das Diketon $C_6O_2Cl_6$ ist ein Chlorierungsprodukt von XIII, so daß dafür die Formeln XVI oder XVII in Frage kommen.

[25a]) B. **23**, 812, 2200 (1890); A. **267**, 23 (1892).

[25b]) Amer. Soc. **39**, 974 (1917).

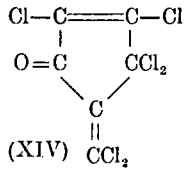
[25c]) B. **38**, 4103 (1905).

[26]) Für eine in noch unveröffentlichten Versuchen aus γ-C_6Cl_8 dargestellte Verbindung C_6OCl_6 haben H. van Brederode, H. Gerding und H. J. Prins [Rec. **65**, 190 (1946)] ramanspektroskopisch Formel XV erschlossen.

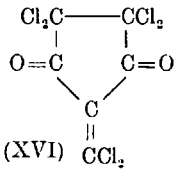


(XV)

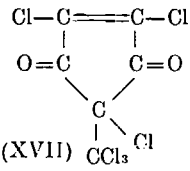
Ob dieses Keton mit dem von mir dargestellten identisch ist, muß dahingestellt bleiben, da die Autoren keinen Schmp. für ihren Körper angeben. Mit meinen chemischen Befunden ließe sich Formel XV jedenfalls nicht vereinbaren.



(XIV)



(XVI)



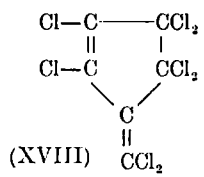
(XVII)

Mit Anilin in ätherischer Lösung tauscht das Monoketon (XIV) augenblicklich schon in der Kälte vier Halogenatome gegen drei Stickstoffreste aus. Das Kondensationsprodukt, welches also einen Iminostickstoff besitzen muß, ist rot. Dagegen besitzt das Diketon (XVI oder XVII) nur ein einziges reaktives Chloratom. Das Kondensationsprodukt ist gelb.

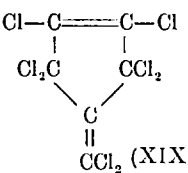
Wir beabsichtigen, später auf die uns interessierenden Zusammenhänge zwischen der Reaktivität der Halogenatome und ihrer Bindungsart in diesen und anderen Polyhalogen-ketonen einzugehen, und möchten daher vorläufig auf eine Formulierung der Verbindungen verzichten.

Nachdem jetzt feststeht, daß in dem roten C_6Cl_6 sowie in den davon und von dem γ-C_6Cl_8 abgeleiteten Ketonen Fünfringe vorliegen, hat die frühere Strukturauffassung des γ-C_6Cl_8[2])[15]) keine Berechtigung mehr. Ebenso ist der stereochemische Deutungsversuch der C_6Cl_8-Isomeren[2]) nicht mehr haltbar.

Unabhängig von uns hat H. J. Prins die Fünfring-Struktur des γ-C_6Cl_8 durch eine neuartige Synthese sichergestellt[27]). Diese Synthese, welche in der Addition von Chloroform an Hexachlor-cyclopentadien besteht, läßt zwei Formulierungen für das γ-C_6Cl_8 zu (XVIII oder XIX).



(XVIII)



(XIX)

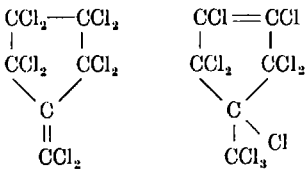
Auf Grund von Ramanmessungen haben sich dann H. van Brederode, H. Gerding und H. J. Prins[28]) für XVIII entschieden.

Demgegenüber wäre festzustellen, daß sich der von uns durchgeführte Abbau zu Dichlormaleinsäure nur mit XIX vereinbaren läßt.

Für die beiden Chlorierungsprodukte des γ-C_6Cl_8 (C_6Cl_{10} vom Schmp. 39° und 132°) würden sich dann die Strukturen XX und

[27]) Rec. 65, 184 (1946).
[28]) Rec. 65, 455 (1946).

XXI ergeben, wobei dem höher schmelzenden Isomeren, bei dem H. J. Prins[5]) eine CCl_3-Gruppe nachgewiesen hat, Formel XXI zuzuordnen wäre.



(XX) (XXI)

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse läßt sich jetzt die einleitend dargelegte Auffassung über den Verlauf der partiellen Dechlorierung des Oktachlor-propans (I→II→III→IV) in zweierlei Weise ergänzen:

Entweder könnte das Oktachlor-hexatrien (IV) unter der Wirkung von Aluminiumchlorid einen Ringschluß zum Perchlor-methylencyclopenten (XIX) erfahren, das dann vom Aluminium zum Perchlor-fulven (XII) dechloriert wird. Oder aber es lagert sich schon das Dekachlor-hexadien-(1,5) (III) teilweise in das 2,4-Isomere um. Dieses würde dann den Ring zum Perchlor-methyl-cyclopenten (XXI) schließen, das bei der Dechlorierung ebenfalls XIX und XII ergeben muß.

Die weiteren Versuche werden zeigen müssen, welche Reaktionsfolge die richtige ist oder ob sich gar beide Vorgänge nebeneinander abspielen. In diesem Zusammenhang wird auch die endgültige Identifizierung der übrigen C_6Cl_8-Isomeren, unter denen wir das Oktachlor-hexatrien-(1,3,5) (IV) vermuten, von großem Interesse sein.

Beschreibung der Versuche

Ausgangsmaterialien

Aluminium. Die zu den Dechlorierungsversuchen verwendeten Aluminiumspäne besaßen einen Reinheitsgrad von 85—87%. Sie enthielten durchweg 4—5% Cu, 3—5% Si, 2—4% Zn, 0,7—1,6% Fe, 0,3—0,5% Mn und 0,2—0,6% Mg. Reine Aluminiumspäne erwiesen sich als ungeeignet.

Hexachlor-propylen. Tetrachloräthylen wurde nach H. J. Prins[14]) mit Chloroform und $AlCl_3$ zum asym. Heptachlorpropan kondensiert und daraus nach P. Fritsch[29]) HCl abgespalten.

Oktachlor-propan. In Hexachlor-propylen wurde bei 100° und Bestrahlung mit der Vitalux-Lampe so lange trockenes Chlor eingeleitet, bis der Kolbeninhalt beim Abkühlen erstarrte. Beim Umkristallisieren aus Alkohol stieg der Schmp. bis auf 155°. Der von F. Krafft und V. Merz[30]) angegebene Schmp. von 160° wurde nicht erreicht.

[29]) A. **297**, 314 (1897).
[30]) B. **8**, 1296 (1875).

Einwirkung von Aluminium auf Dekachlor-butan[31])

20 g Dekachlorbutan vom Schmp. 101° wurden in 75 cm³ abs. Äther gelöst und mit 0,4 g wasserfreiem $AlCl_3$ und 4 g Al-Spänen versetzt. Beim Anwärmen trat augenblicklich eine heftige Reaktion ein, die durch Kühlung gemäßigt wurde. Die vom Metall abfiltrierte Ätherlösung hinterläßt beim Abdunsten des Äthers farblose Kristalle, die sich mit Wasser sehr heftig unter Bildung von Hexachlor-butadien-(1,3) (VI) zersetzen. Die Fraktionierung i. V. ergab 8 g vom Sdp. 64—65°/0,5 mm. Sdp. 210°/760 mm, $n_D^{20} = 1{,}5531$[32]).

C_4Cl_6 (260,8)	Ber.	C 18,42	H 0,00	Cl 81,58
	Gef.	» 18,38	» 0,10	» 80,99

Einwirkung von Aluminium auf Hexachlor-propylen

Zu jedem Versuch wurden 40,5 g Hexachlor-propylen mit 9,5 g Aluminium (Späne, Grieß, Pulver) und 150 cm³ abs. Äther (mit oder ohne Zusatz von 0,5 g $AlCl_3$) unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Badtemp. 60° (mit Vertexregler gesteuert). Sobald lebhafteres Sieden beobachtet wird, muß das Heizbad unverzüglich entfernt und das Reaktionsgefäß gekühlt werden.

Zur Aufarbeitung wurde von unverändertem Metall abfiltriert und das Aluminiumchlorid durch Eintropfen von verd. Salpetersäure in die eisgekühlte Ätherlösung zersetzt. Nach dem Ausschütteln mit Natriumcarbonatlösung wurde der Äther über Natriumsulfat getrocknet.

In der salpetersauren Lösung wurde der Dechlorierungsgrad durch potentiometrische Titration mit n/10-$AgNO_3$ bestimmt.

Zur Darstellung von Perchlor-fulven wird die Reaktion mit Aluminiumspänen ausgeführt und nach dem Ablauf der heftigen Umsetzung noch $^1/_2$ Stunde am Rückfluß erhitzt. Der Dechlorierungsgrad beträgt dann etwa 50%. Beim Abdampfen des Äthers bleibt ein dunkles Öl, aus dem das Fulven in der Kälte größtenteils auskristallisiert. Man saugt die Kristalle unter Nachwaschen mit eiskaltem Äther ab und kristallisiert aus Ligroin um. 4—6 g rote Nadeln vom Schmp. 153—154°.

C_6Cl_6 (284,8)	Ber.	C 25,20	H 0,00	Cl 74,80
	Gef.	» 25,38	» 0,18	» 75,00

Molgewicht: 290 (in Campher), 276 (in Benzol)

Das von den Kristallen befreite Rohöl wird nach Entfernung der letzten Ätherreste der Hochvakuumdestillation unterworfen. Bei 120—125°/0,1 mm gehen 5—10 g eines roten Öles über. Man achte darauf, daß die Badtemp. 165° nicht übersteigt, da sonst der ganze Kolbeninhalt plötzlich verharzt. Aus den zuletzt übergehenden Anteilen des roten Öles scheiden sich bei der Abkühlung noch 1—2 g Perchlor-fulven ab. Die Destillation des vollkommen konstant siedenden Öles wird so lange wiederholt, bis darin in der Kälte keine roten Nadeln mehr auftreten. Beim Aufbewahren im Eisschrank,

[31]) Die Darstellung wird in anderem Zusammenhang veröffentlicht.

[32]) O. Fruhwirth, B. 74, 1700 (1941).

rascher beim Animpfen, kristallisiert dann das β-C_6Cl_8 innerhalb von einigen Tagen aus. Die farblose Kristallmasse wird abgesaugt und mehrmals aus Methanol umkristallisiert. 1—2 g vom Schmp. 72°.

C_6Cl_8 (355,6)	Ber.	C 20,22	H 0,00	Cl 79,78
	Gef.	» 20,39	» 0,05	» 79,60

Molgewicht: 352 (in Campher), 347 (in Benzol)

Um aus dem roten Öle reines α-C_6Cl_8 zu gewinnen, löst man, wenn in der Kälte keine Kristallisation mehr eintritt, in Benzol und setzt die Lösung bis zu völliger Dunkelfärbung (etwa 4 Wochen lang) dem Tageslicht aus. Beim Abdampfen des Benzols bleibt ein dicker Kristallbrei. Die Kristalle, von dem nunmehr schwach gelblichen Öl abgesaugt (0,5 g aus 5,5 g Öl), schmelzen aus Benzol umkristallisiert bei 227—228° und geben im Mischschmp. mit Hexachlorbenzol keine Depression.

Das vom Hexachlorbenzol befreite Öl wird anschließend noch zweimal destilliert, wobei es bei 105°/0,1 mm fast farblos übersiedet. Ausbeute 2,6 g aus 5,5 g Rohöl.

C_6Cl_8 (355,6)	Ber.	C 20,22	H 0,00	Cl 79,78
	Gef.	» 20,57	» 0,12	» 80,75

Molgewicht: 349 (in Benzol)

Mit Aluminium-Grieß wird neben den oben genannten Produkten das Perchlor-methylen-cyclopenten (γ-C_6Cl_8) (XIX) erhalten.

Die Zusammensetzung der Reaktionsgemische ist bei gleichem Dechlorierungsgrad oft starken Schwankungen unterworfen.

Nachfolgend gebe ich einige Aufarbeitungsbeispiele bei verschiedenen Dechlorierungsgraden:

a) Dechlorierung 17—18%. 30 Stunden Al-Grieß. Destillation des Rohöles: 1. Fraktion 68—72°/0,2 mm 12 g unverändertes Hexachlor-propylen (30%). 2. Fraktion im Säbelkolben bei 0,2 mm Badtemp. 180—200° 8 g rotes Öl (rohes α-C_6Cl_8), das 4,5 g Kristalle vom Schmp. 183° abscheidet. Umkristallisation aus Ligroin oder aus Alkohol/Benzol 1:1.

C_6Cl_8 (355,6)	Ber.	C 20,22	H 0,00	Cl 79,78
	Gef.	» 20,39	» 0,10	» 79,67

Molgewicht: 353 (in Campher)

b) Dechlorierung 25%. 40 Stunden Al-Grieß. Die Destillation ergibt neben wenig unverändertem Hexachlor-propylen 1. Fraktion 0,1 mm 110—130° 6,2 g fast vollständig kristallin erstarrend. Schmp. 69—71° (aus Alkohol) (β-C_6Cl_8). 2. Fraktion 150—155°/0,1 mm im Säbelkolben rotes Öl, aus dem 3,5 g γ-C_6Cl_8 vom Schmp. 181—182° auskristallisieren.

c) Dechlorierung 40%. 50 Stunden Al-Grieß. Der beim Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand erstarrte zu einem Kristallbrei, aus dem sich 4,4 g Perchlor-fulven absaugen ließen. Die Destillation bei 0,2 mm lieferte 8 g des roten Öles, aus dem sich ein Gemisch von β- und γ-C_6Cl_8 abschied. Die beiden Isomeren werden durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol leicht getrennt. γ-C_6Cl_8 ist in heißem Alkohol ziemlich schwer löslich, β-C_6Cl_8 dagegen leicht löslich.

Isolierung von 1,1,2,2-Tetrachlor-äthan. Die Bildung dieses Nebenproduktes wurde in einem größeren Ansatz nachgewiesen, der ausgehend von 124,5 g Hexachlor-propylen, 27 g Al-Grieß und 500 cm³ Äther bis zu einem Dechlorierungsgrad von 32% gekommen war. Bei der Wasserdampfdestillation des Rohöles geht das Tetrachlor-äthan zusammen mit wenig α-C_6Cl_8 über. Ausbeute 5 g vom Sdp. 145—147°, $n_D^{24} = 1{,}4942$.

Käufliches 1,1,2,2-Tetrachlor-äthan (Merck) hatte den Sdp. 146—148° und $n_D^{24} = 1{,}4948$.

Einwirkung von Aluminium auf die Komplexverbindung von Hexachlor-propylen und Aluminiumchlorid

62 g der Molekülverbindung $C_3Cl_6 \cdot AlCl_3$ werden in 150 cm³ abs. Äther gelöst und in die auf 0° gekühlte Lösung 9,5 g Al-Späne allmählich in kleinen Portionen eingetragen. Nach Entfernung des Kältebades steigt die Temp. rasch an. Indem bei konstant 35° für die Abführung der Reaktionswärme gesorgt wird, kann die spontane Total-dechlorierung (Berger-Reaktion) verhindert und die partielle Dechlorierung in 1½ Stunden zu Ende geführt werden.

Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die Ätherlösung mit Natriumbicarbonatlösung durchgeschüttelt. Aus der Ätherlösung wurden Perchlor-fulven und die C_6Cl_8-Isomeren isoliert.

Die Natriumbicarbonatlösung lieferte nach dem Ansäuern und Ausäthern 2 g Trichlor-acrylsäure, Schmp. der rein weißen Kristalle aus Ligroin 76—77°. Identifizierung durch Überführung in das Amid[29]) (Schmp. 96—97°).

Einwirkung von Aluminium auf Oktachlor-propan

Je Ansatz wurden 40,5 g Oktachlor-propan statt Hexachlor-propylen verwendet. Sonstige Versuchsbedingungen wie vorher.

Mit Al-Spänen tritt die Reaktion nach etwa 1—3stündigem Erhitzen in die von selbst verlaufende Phase ein. Nach weiterem etwa ½-stündigem Erhitzen Dechlorierungsgrad 60—65%.

Aus dem roten Öl kristallisieren 4,5 g Perchlor-fulven aus. Das vom Fulven abgesaugte Öl siedet bei 120—122°/0,1 mm und ist mit dem aus Hexachlor-propylen dargestellten vollkommen identisch. Es kann in der dort angegebenen Weise gereinigt und auf die C_6Cl_8-Isomeren weiter verarbeitet werden.

Mit Aluminium-Grieß oder Aluminium-Pulver wird das Hexachlor-propylen als Zwischenstufe der Dechlorierung nachweisbar.

a) *Dechlorierung 30%*. 8 Stunden, Al-Grieß. Destillation: 1. Fraktion 0,5 mm, 75—100° 8,5 g. 2. Fraktion 120—142° rotes Öl 4,5 g. Fraktion 1 siedet nach mehrmaliger Fraktionierung bei 213—215°/760 mm und besteht aus Hexachlor-propylen. Fraktion 2 scheidet 0,5 g γ-C_6Cl_8 kristallisch ab (Schmp. 182°).

b) *Dechlorierung 45%*. 12 Stunden, Al-Grieß. Aus dem Rohöl schieden sich in der Kälte 5,3 g farblose Kristalle ab, die nach wiederholter Reinigung aus Tetrachlorkohlenstoff oder Alkohol bei 147—148° schmelzen[33]).

C_6Cl_6 (284,8)	Ber.	C 25,20	H 0,00	Cl 74,80
	Gef.	» 25,20	» 0,16	» 74,64

c) *Dechlorierung 60%*. 30 Stunden, Al-Grieß. Aus dem Rohöl kristallisierten 2 g der oben erwähnten farblosen Kristalle vom Schmp. 147—148° aus. Das von den Kristallen befreite Öl siedete bei 120—125°/0,2 mm, 8 g. Beim Stehen schieden sich 1,5 g Kristalle von β-C_6Cl_8 (Schmp. 72°) ab.

[33]) Die Darstellung dieses Körpers ist nicht einwandfrei reproduzierbar. Da Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast und kryoskopisch in Benzol bisher nur stark streuende Werte ergaben, möchte ich die Formel C_6Cl_8 noch nicht als endgültig betrachten.

Einwirkung von Zink auf Hexachlor-propylen

An Stelle von Aluminium kamen bei sonst gleichem Ansatz 18 g Zink (Grieß oder Staub) zur Anwendung. Der Dechlorierungsgrad mit Zink-Grieß liegt nach 50 Stunden bei 20—25%. Die Destillation des Rohöles ergibt: 1. Fraktion 60 bis 61°/0,1 mm, farblose, fruchtartig riechende Flüssigkeit, 10,6 g. 2. Fraktion 120 bis 124°/0,05 mm, rotes Öl, 8,1 g. Fraktion 1 stimmt in allen Eigenschaften mit einem nach P. Fritsch[29]) dargestellten Präparat von Trichlor-acrylsäure-äthylester (Sdp. 193°) überein. Fraktion 2 scheidet teilweise Kristalle von β-C_6Cl_8 ab.

Die Aufarbeitung eines weiteren Ansatzes lieferte: 3,4 g Trichlor-acrylsäure-äthylester (Sdp. 193°), 3,9 g Trichlor-acrylsäure (durch Ausziehen des Äthers mit $NaHCO_3$) Schmp. 73—74°, 3,4 g Perchlor-fulven, rote Kristalle Schmp. 151°, 8,1 g rotes Öl vom Sdp. 120°/0,1 mm, das 2,4 g γ-C_6Cl_8 vom Schmp. 178 bis 180° abscheidet.

Auch aus Oktachlor-propan (40,5 g) mit Zink-Grieß bildeten sich innerhalb 50 Stunden (Dechlorierung 37%) 6,4 g Trichlor-acrylsäure-äthylester.

Einwirkung von Aluminium auf Dekachlor-hexadien-(1,5)

35 g Dekachlor-hexadien-(1,5) vom Schmp. 49°[5]) wurden mit 0,5 g $AlCl_3$ (subl.) in 150 ccm abs. Äther gelöst und mit 5 g Al-Spänen zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit lief die Reaktion von selbst weiter. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisierten aus dem Rohöl 5,6 g Perchlor-fulven (Schmp. aus Benzin 152 bis 153°) aus. Die Destillation des Rohöles lieferte bei 124°/0,5 mm 12,4 g des bekannten roten Öles, welches in der Kälte noch wenig Perchlor-fulven und dann 2,6 g β-C_6Cl_8 abschied.

Das von den Kristallen befreite Öl wurde in der zuvor angegebenen Weise auf α-C_6Cl_8 weiter verarbeitet.

Umlagerung der C_6Cl_8-Isomeren

a) *durch Hitze.* 0,2 g des reinen, farblosen α-C_6Cl_8 vom Sdp. 105°/0,1 mm wurden 40 Min. lang auf 250° erhitzt. Es blieb ein völlig kristalliner Rückstand von β-C_6Cl_8. Schmp. nach Reinigung aus Alkohol 70—71°.

In gleicher Weise wurden aus 10 g des rohen, roten Öles vom Sdp. 120—125°/0,1 mm durch 2-stündiges Erhitzen auf 250° 7,4 g β-C_6Cl_8 erhalten. Außerdem bildeten sich wohl aus dem verunreinigenden Perchlor-fulven 0,2 g Hexachlorbenzol (Schmp. 225° aus Benzol).

Ferner wurden 0,2 g β-C_6Cl_8 geschmolzen und 5 Min. lang auf 280—300° gehalten. Die erkaltete Schmelze aus Alkohol umkristallisiert lieferte 0,15 g γ-C_6Cl_8 vom Schmp. 180—181°.

b) *durch Chlor.* 3 g des rohen, roten Öles vom Sdp. 120—125°/0,1 mm wurden 30 Min. lang bei 200° mit Chlor behandelt. Beim Abkühlen war die Masse vollständig kristallin. Die Umkristallisation aus Ligroin ergab 2,5 g γ-C_6Cl_8 vom Schmp. 178°[34]).

Ebenso lieferte 1 g β-C_6Cl_8 nach 10 Min. andauerndem Einleiten von Chlor bei 150° 0,85 g γ-C_6Cl_8 vom Schmp. 179—180° (aus Ligroin).

---

[34]) Zur Darstellung von γ-C_6Cl_8 eignet sich die Chlorierung des roten Rohöles vorzüglich, da dann sämtliche Isomeren und das Perchlor-fulven gleichzeitig in dieses übergehen.

Einwirkung von Aluminium auf Perchlor-methylen-cyclopenten (XIX)

10 g Perchlor-methylen-cyclopenten vom Schmp. 183° werden mit 2,5 g Aluminiumspänen in 50 cm³ abs. Äther, der 0,2 g frisch subl. $AlCl_3$ enthält, 12 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbt sich schon beim Anheizen tief dunkelrot. Man filtriert von unverändertem Metall ab und zersetzt das im Äther gelöste Aluminiumchlorid durch vorsichtige Wasserzugabe. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat hinterläßt der Äther beim Abdampfen schöne, rote Nadeln. Die Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff ergab 5,0 g Perchlor-fulven (XII) vom Schmp. 152—153°.

Chlorabspaltung. Titriert mit n/10-$AgNO_3$ in den wäßrigen Auszügen 2,32 g Cl^-; ber. für 2 Cl^- 1,99 g.

Chlorierung von Perchlor-fulven (XII)

1,5 g Perchlor-fulven wurden in einem Kölbchen geschmolzen, bei 200° wurde bis zum Verschwinden der Rotfärbung Chlorgas eingeleitet. Die erstarrte Schmelze ergab aus Alkohol/Benzol umkristallisiert 1,1 g Perchlor-methylen-cyclopenten (XIX) vom Schmp. 180—181°.

Die Reaktion läßt sich auch so durchführen, daß man Chlor bei 140° über die roten Kristalle leitet. Dabei sublimiert reines, farbloses Perchlor-methylen-cyclopenten in quantitativer Ausbeute aus dem Reaktionsraum ab.

Auch beim Übergießen der roten Kristalle mit flüssigem Chlor bleibt nach dem Verdampfen desselben Perchlor-methylen-cyclopenten zurück. Ausbeute quantitativ.

Dagegen läßt sich Perchlor-fulven in Tetrachlorkohlenstoff selbst in der Hitze nicht chlorieren.

In Gegenwart von Phosphorpentachlorid nimmt die Lösung aber schon bei Raumtemperatur Chlor auf[35]. 0,5 g Perchlor-fulven wurden in 25 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst, 0,1 g PCl_5 zugegeben und bis zur Entfärbung Chlor eingeleitet. Nach dem Waschen mit Wasser wird die Lösung getrocknet und i. V. eingeengt. Ausbeute etwa 0,3 g vom Schmp. 181—183° (nach Reinigung aus Alkohol/Benzol).

Chromatographische Adsorption von Perchlor-fulven

Ein Adsorptionsrohr von etwa 20 mm Durchm. wurde mit einer Schicht von etwa 5 cm Aktivkohle (Merck) beschickt. Dann wurde eine Lösung von 105 mg Perchlor-fulven in 10 cm³ trockenem Petroläther aufgetropft. Der Petroläther lief vollkommen farblos aus und hinterließ beim Abdunsten keinen Rückstand.

Die Elution gelingt durch Auswaschen mit Äther, doch sind zu einer annähernd vollständigen Wiedergewinnung des Fulvens mindestens 200 cm³ nötig. Deshalb wurde die Kohle aus dem Rohr ausgestoßen und im Soxhlet mit Äther extrahiert.

Beim Verdampfen des Äthers blieben 90 mg rote Nadeln von etwas unscharfem Schmp. 145—152°.

Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf Perchlor-fulven

1 g Perchlor-fulven wird in einer Kristallisierschale tropfenweise mit 1—2 cm³ rauchender Salpetersäure versetzt, wobei die rote Farbe unter heftigem Aufsieden verschwindet. Man verdampft alsdann die Salpetersäure auf dem Wasserbad und dampft den farblosen Rückstand mit etwas conc. HCl ab.

[35]) Aus der Diplomarbeit G. Voß, Würzburg 1950.

Die Umkristallisation aus Eisessig oder Benzol unter Nachwaschen mit kaltem Alkohol ergibt 0,5 g farblose, glänzende Blättchen von Perchlor-methylen-cyclopenten-di-on (XIII) (Schmp. 232—233°), die mit conc. Kalilauge unter Flammenbildung heftig verpuffen.

$C_6O_2Cl_4$ (245,9)	Ber.	C 29,29	H 0,00	Cl 57,69
	Gef.	» 29,47	» 0,11	» 57,60

Durch Alkohol abspaltbares Chlor. 200,6 mg Substanz wurden 2 Stunden in 5 cm³ Äthylalkohol am Rückfluß erhitzt und die gelb gewordene Lösung mit Wasser verdünnt. Die Titration mit n/10-$AgNO_3$ ergab 55,85 mg Cl^-, für 2 Cl^- ber. 57,86.

Schmp. des mit Methyl- oder Äthylalkohol erhältlichen Derivates aus Eisessig oder Tetrachlorkohlenstoff, mit Äther gewaschen: 163,5—164°.

Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf Perchlor-methylen-cyclopenten (XIX)

7 g Perchlor-methylen-cyclopenten wurden in einer Kristallisierschale mit einer möglichst geringen Menge rauchender Salpetersäure (6—8 cm³) angeteigt und schwach erwärmt. Nach Ablauf der heftigen Reaktion, bei der die Substanz vollkommen in Lösung geht, verdampft man die Salpetersäure auf dem Wasserbad und raucht den Rückstand mit conc. HCl ab. Die farblose Kristallmasse wird aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 3,8 g Perchlor-methylen-cyclopenten-di-on vom Schmp. 230—231°.

Zur Gewinnung von Perchlor-methylen-cyclopenten-on (XIV) wird die benzolische Mutterlauge i. V. eingeengt und in der Kälte mit Alkohol versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle (1,3 g) nimmt man mit trockenem Äther auf und filtriert von ungelöst bleibenden Resten des Diketons ab. Nach Verdampfen des Äthers wird der Rückstand mehrmals aus Benzin umkristallisiert. Ausbeute 0,6 g farblose, durchdringend chinonartig riechende Kristalle vom Schmp. 85,5—86°, die sich am Licht gelblich färben.

C_6OCl_6 (300,8)	Ber.	C 23,96	H 0,00	
	Gef.	» 24,44	» 0,06	

Das Monoketon ist im Gegensatz zu dem Diketon in Äther und Benzol leicht löslich. Mit conc. Kalilauge tritt keine Verpuffung ein.

Einwirkung von Kalilauge auf Perchlor-methylen-cyclopenten-di-on[35])

2,3 g Perchlor-methylen-cyclopenten-di-on vom Schmp. 232° wurden in der Kälte zu einer Lösung von 10 g Ätzkali und 3 g Quecksilber-(II)-cyanid in 15 cm³ Wasser gegeben. Unter gelegentlichem leichtem Knattern fällt das Chloracetylen als Quecksilbersalz aus[36]). Nach etwa 15 Min. wird abfiltriert. Der unlösliche Rückstand

[36]) In Abwesenheit von Quecksilbercyanid ist diese Reaktion nicht ohne Explosion durchführbar.

wurde getrocknet und zweimal aus Chloroform umkristallisiert. Schmp. 183°. Bei höherer Temperatur trat Explosion ein.

Isolierung der Dichlormaleinsäure. Das Filtrat vom Quecksilberchlor-acetylen wird mit verd. H_2SO_4 angesäuert und ausgeäthert. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterläßt beim Abdampfen i. V. einen öligen Rückstand, der beim Trocknen im Exsiccator über Schwefelsäure allmählich erstarrt, aber an der Luft sofort wieder zerfließt. Man nimmt diesen Rückstand in abs. Äther auf und versetzt mit dem gleichen Volumen Benzin (über Natrium getrocknet). Dann verdrängt man den Äther vorsichtig im schwach evakuierten Exsiccator über Schwefelsäure, wobei die Säure in farblosen, nicht mehr zerfließlichen Kristallen herauskommt (Ausbeute 0,85 g).

Die weitere Reinigung erfolgt durch Sublimation i. V. von 0,2 mm bei 110—120°. Schmp. des Sublimates 120,5°. Mischschmp. mit Dichlormaleinsäure aus Furfurol[24]) 119,5°.

Di-p-nitrobenzylester. 1,00 g Dichlormaleinsäure wird mit 2 n wäßriger Kalilauge gegen Phenolphtalein genau neutralisiert. Dann wird mit Wasser auf 10 cm³ aufgefüllt und die berechnete Menge p-Nitrobenzylchlorid (1,85 g) in 20 cm³ 96-proc. Alkohol zugegeben. Beim Erhitzen auf dem Wasserbad tritt völlige Lösung ein. Nach 10-stündigem Kochen hat sich ein Öl abgeschieden. Man verdampft das Lösungsmittel i. V. und nimmt den Rückstand mit Wasser und Dichlormethan — der Ester ist in Äther zu schwer löslich — auf. Nach dem Trocknen der Dichlormethanlösung mit Calciumchlorid und Verdampfen i. V. bleibt ein Öl, das beim Kühlen und Reiben erstarrt. Mehrmalige Umkristallisation aus Alkohol ergibt 280 mg farbl. Kristalle vom Schmp. 145,5—146°.

$C_{18}H_{12}O_8N_2Cl_2$ (455,2)	Ber.	C 47,49	H 2,66	N 6,16	Cl 15,58
	Gef.	» 47,60	» 2,45	» 6,07	» 15,60

Chlorierung von Perchlor-methylen-cyclopenten (XIX)

4 g Perchlor-methylen-cyclopenten vom Schmp. 183° wurden mit 5 cm³ flüssigem Chlor eingeschmolzen und 8 Tage lang dem Tageslicht ausgesetzt. Nach dem Öffnen des Rohres leitet man zur Vertreibung überschüssigen Chlors bei 50° trockenen Stickstoff durch, nimmt den Rückstand mit Petroläther auf und reinigt die Lösung durch Kochen mit wenig Tierkohle. Beim Eindunsten der Lösung scheiden sich 1,2g Perchlor-methyl-cyclopenten (XXI) in farblosen Kristallen ab. Nach viermaliger Umkristallisation aus Methanol unter Benzolzusatz war der Schmp. 133—133,5°. Mischschmp. mit einem nach H. J. Prins[5]) dargestellten Präparat 132°.

C_6Cl_{10} (426,6)	Ber.	C 16,89	H 0,00	Cl 83,11
	Gef.	» 16,79	» 0,11	» 82,72

Aus der Mutterlauge wird der Petroläther i. V. vertrieben und das zurückbleibende Öl durch Kochen mit viel Methanol vollständig in Lösung gebracht. Beim Stehen der Lösung im Eisschrank scheidet sich dann das Perchlor-methylen-cyclopentan (XX) kristallinisch ab. Durch wiederholtes Einengen der Lösung und erneutes Stehenlassen konnten so insgesamt 1,5 g isoliert werden. Schmp. 39,5 bis 40°. Geruch nach Campher.

C_6Cl_{10} (426,6)	Ber.	C 16,89	H 0,00	Cl 83,11
	Gef.	» 16,92	» 0,09	» 82,75

Bromierung von Perchlor-fulven[35])

0,5 g Perchlor-fulven wurden in 10 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst und 0,1 cm³ Brom zugegeben. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. V. bleiben farblose Kristalle zurück, die aus Chloroform unter Nachwaschen mit Petroläther gereinigt werden. Schmp. unscharf etwa 175—185° unter Abspaltung von Brom.

$C_6Cl_6Br_2$ (444,6) Cl+Br Ber. 83,80 Gef. 84,00

Das Bromierungsprodukt spaltet leicht, z. B. schon beim Kochen in Ligroin Brom ab, wobei sich das Perchlor-fulven quantitativ zurückbildet. Mit rauchender Salpetersäure geht es in das Perchlor-methylen-cyclopenten-di-on vom Schmp. 232° über.

Umlagerung von Perchlor-fulven in Hexachlorbenzol[35])

1 g Perchlor-fulven wurde mit 2 cm³ Brom im Bombenrohr 4 Stunden lang auf 250—300° erhitzt. Nach Entfernung des Broms wurde der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Schmp. der farblosen Kristalle 226°.

C_6Cl_6 (284,8) Ber. C 25,20 H 0,00
Gef. » 25,18 » 0,05

Einwirkung von Anilin auf Perchlor-fulven

285 mg Perchlor-fulven werden in möglichst wenig Äther gelöst und mit einer Lösung von 0,4 cm³ Anilin in 5 cm³ Äther versetzt. Unter Abscheidung von Anilinchlorhydrat schlägt die Farbe der Lösung augenblicklich von rot nach gelb um.

Die Fällung wird abgesaugt, die Ätherlösung auf 0° gekühlt und tropfenweise eiskalter, trockener Petroläther zugefügt. Sobald eine Trübung auftritt, filtriert man von ausgeschiedenen braunen Flocken ab und bringt das Tetrachlor-dianilino-fulven durch Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation. Zur Reinigung wird diese Operation (Lösen in kaltem Äther und Zugabe von Petroläther) noch zweimal wiederholt. Man erhält 80 mg graugrün-stichige Kristalle, die sich bei etwa 140° braun färben und bei 150—160° verkohlen.

$C_{18}H_{12}N_2Cl_4$ (398,2) Ber. C 54,30 H 3,02 N 7,04 Cl 35,78
Gef. » 54,16 » 3,06 » 6,99 » 35,62

Da sich das Produkt selbst in eisgekühlter Lösung rasch zersetzt, empfiehlt es sich, die Kristalle sofort abzusaugen.

In analoger Weise kann aus 285 mg Perchlor-fulven mit der berechneten Menge von 532 mg p-Toluidin das Tetrachlor-di-(p)-toluidino-fulven dargestellt werden. Dieses bildet gelbe, schwach grünstichige Platten, die bei 145—150° verkohlen und sich am Licht dunkel färben. Ausbeute 125 mg (nach zweimaligem Umlösen).

Einwirkung von o-Phenylendiamin auf Perchlor-fulven

Das o-Phenylendiamin-Derivat wurde durch Zugabe von 432 mg o-Phenylendiamin in 25 cm³ Äther zu einer ätherischen Lösung von 285 mg Perchlor-fulven gewonnen. Es ist in Äther merklich schwerer löslich als die Anilin- und die p-Toluidin-Verbindung und wird deshalb leichter als diese schon bei geringer Petroläther-Zugabe abgeschieden. Nach dreimaligem Umlösen, wobei jedesmal erhebliche Mengen durch Zersetzung verlorengehen, erhält man 50 mg eines schwach gelblich-grauen Produktes, das sich bei 150—170° schwarz färbt.

$C_{12}H_6N_2Cl_4$ (320,0) Ber. C 45,03 H 1,89
Gef. » 45,33 » 1,76

Einwirkung von Anilin auf Perchlor-methylen-cyclopenten-di-on (XIII)

500 mg Perchlor-methylen-cyclopenten-di-on vom Schmp. 232° werden mit 5 cm³ abs. Äther versetzt, wobei nur teilweise Lösung eintritt. Dann werden 0,8 cm³ frisch dest. Anilin in 5 cm³ Äther unter Schütteln zugetropft. Die Fällung besteht aus Anilin-hydrochlorid und dem in Äther ziemlich schwer löslichen Kondensationsprodukt. Man versetzt mit Wasser und etwas verd. HCl und saugt das Dichlor-dianilino-methylen-cyclopenten-di-on ohne Trennung der Schichten ab. Ausbeute gegen 600 mg. Zur Reinigung wird aus Alkohol/Benzol, Tetrachlorkohlenstoff oder Eisessig umkristallisiert. Schmp. der orangeroten Kristalle 196°.

$C_{18}H_{12}O_2N_2Cl_2$ (359,2)	Ber.	C 60,18	H 3,37	N 7,80	Cl 19,74
	Gef.	» 59,83	» 3,03	» 8,13	» 20,19

Dichlor-di-(p)-toluidino-methylen-cyclopenten-di-on wird völlig entsprechend aus 200 mg (XIII) in 2 cm³ abs. Äther und 350 mg p-Toluidin in 3 cm³ Äther dargestellt. Ausbeute 170 mg orangerote, in Äther ziemlich schwer lösliche Kristalle. Schmp. aus Alkohol/Benzol oder Eisessig 180—180,5°.

Einwirkung von Phosphor-pentachlorid auf Perchlor-methylen-cyclopenten-di-on (XIII)

0,5 g Diketon (XIII) wurden mit 2,5 g PCl_5 3 Stunden im Bombenrohr auf 250° erhitzt. Dann wurde Wasser zugegeben und ausgeäthert. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und der beim Abdampfen des Äthers bleibende Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 210 mg Perchlor-methylen-cyclo-penten (XIX) vom Schmp. 181°.

In völlig analoger Weise kann das Perchlor-methylen-cyclo-penten-on (XIV) in XIX übergeführt werden.

Chlorierung von Perchlor-methylen-cyclopenten-di-on (XIII)

1 g Diketon XIII erhitzt man in einem Kölbchen unter Überleiten von trockenem Chlorgas so lange auf 160°, bis sich die Kristalle vollkommen verflüssigt haben. Den beim Abkühlen erstarrenden Rückstand kristallisiert man aus Methanol unter Zusatz von 10% Wasser um. Das entstehende Diketon XVI oder XVII ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln außer Wasser ungemein leicht löslich. Aus Benzin werden ohne Nachwaschen 0,6 g schwach gelbe, streng riechende Kristalle vom Schmp. 69—70° erhalten.

$C_6O_2Cl_6$ (316,8)	Ber.	C 22,75	H 0,00
	Gef.	» 22,89	» 0,10

Einwirkung von Anilin auf Perchlor-methylen-cyclopenten-on (XIV)

Dichlor-dianilino-phenylimino-methylen-cyclopenten-on. 270 mg Monoketon XIV wurden in 5 cm³ Äther gelöst und mit 0,5 cm³ Anilin in 5 cm³ Äther versetzt. Das Kondensationsprodukt wird durch Zugabe von mehr Äther vollständig in Lösung gebracht und das ausgefällte Anilin-hydrochlorid mit Wasser aufgenommen. Die Ätherlösung schüttelt man mit verd. Salzsäure und darauf mit Bicarbonat-Lösung. Beim Verdampfen der getrockneten Ätherlösung bleiben rote Kristalle. Schmp. 202—203° (Zers.) aus Alkohol/Benzol.

$C_{24}H_{17}ON_3Cl_2$ (434,3)	Ber.	C 66,37	H 3,95	N 9,68	Cl 16,33
	Gef.	» 66,03	» 3,92	» 9,49	» 16,83

Einwirkung von Anilin auf das Diketon XVI oder XVII

355 mg Diketon (XVI oder XVII) vom Schmp. 70° wurden in 5 cm³ Äther gelöst und mit einer Lösung von 0,6 cm³ Anilin in 6 cm³ Äther versetzt. Das Kondensationsprodukt ist in Äther leicht löslich. Nach Entfernung überschüssigen Anilins durch Salzsäure wird die Ätherlösung getrocknet und eingedampft. Der intensiv gelbe kristalline Rückstand ist in Benzol und Alkohol ziemlich leicht löslich, in Benzin mäßig und in Petroläther schwer löslich. Zum Umkristallisieren eignet sich Benzol-Benzin. Schmp. 171—172°.

$C_{12}H_6O_2NCl_5$ (373,5)	Ber.	C 38,59	H 1,62	Cl 47,55
	Gef.	» 38,66	» 1,53	» 47,34

Über die Homologen des Aethylenrhodanhydrins sowie deren Äther und Thioäther*)

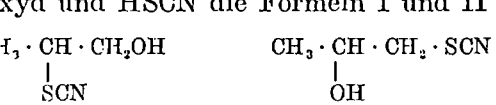
Von *H. D. Vogelsang, Th. Wagner-Jauregg* und *R. Rebling*

(Aus dem Chemotherapeutischen Forschungsinstitut „Georg-Speyer-Haus" Frankfurt/Main)

(Eingelaufen am 4. Mai 1950)

Der eine von uns hat vor einiger Zeit über die chemischen und insekticiden Eigenschaften des Äthylen-rhodanhydrins berichtet[1]). Die dieser Verbindung anhaftende kontakt-insekticide Wirkung hat uns zunächst veranlaßt, die homologen Rhodanhydrine darzustellen und zu untersuchen, in der Hoffnung, daß sich durch Verlängerung der Kohlenstoffkette mit zunehmendem Molekulargewicht und gesteigerter Lipoidlöslichkeit eine Erhöhung der insekticiden Eigenschaften erreichen ließe bei gleichzeitigem Verschwinden der den niederen Gliedern anhaftenden Nebenerscheinungen, wie leichte Zersetzlichkeit und unangenehmer Geruch.

Auf das Propylen- und Tetramethylen-rhodanhydrin ist in der zitierten Arbeit bereits kurz eingegangen worden. Für die Konstitution des Propylen-rhodanhydrins kommen gemäß seiner Bildung aus Propylenoxyd und HSCN die Formeln I und II in Betracht:



I II

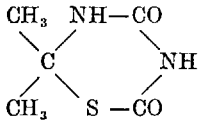
Durch Umsatz des Rhodanhydrins mit 3-Nitrophthalsäureanhydrid in Pyridin nach Th. Lennartz[2]) entstand 3-Nitrophthalsäure-mono-

*) Herrn Prof. Dr. Richard Kuhn, Heidelberg, zum 50. Geburtstag gewidmet.

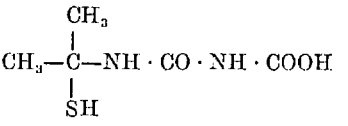
[1]) Wagner-Jauregg, A. **561**, 87—98 (1948).

[2]) B. **76**, 248 (1943).

β-rhodanpropylester. Da nur primäre Alkohole unter den angewandten Versuchsbedingungen verestert werden, muß dem Propylen-rhodanhydrin deshalb die Formel I zugewiesen werden. Es zersetzt sich analog der Äthylen-Verbindung nach einigen Tagen. Diese Zersetzung kann gleichfalls durch Spuren von organ. Basen wesentlich beschleunigt werden. Dem Zersetzungsprodukt käme in Analogie zum Umwandlungsprodukt aus Äthylen-rhodanhydrin[1]) Formel III zu.



III



IV

Durch Hydrolyse mit Essigsäure erfolgt Sprengung der CO-S-Bindung unter Bildung der α-Mercapto-isopropyl-allophansäure.

Zur Rhodanierung bedienten wir uns des bekannten Verfahrens des Ersatzes von Halogen mittels Kaliumrhodanid in wäßrigem Alkohol oder Dioxan oder mittels Natriumrhodanid in wasserfreiem Aceton. Je nach den angewandten Mengen Alkalirhodanid resultieren aus Dihalogen-Verbindungen wie 1,4-Dichlor-butan, 1-Chlor-4-rhodanbutan und 1,4-Dirhodan-butan, aus 4,4′-Dichlor-dibutyläther, 4-Chlor-4′-rhodandibutyläther und 4,4′-Dirhodan-dibutyläther. Über die Darstellung des Tetramethylen-rhodanhydrins wurde bereits berichtet[3]).

Die Gewinnung der höheren Homologen der oben beschriebenen Rhodanhydrine erfolgte ausgehend von den Dicarbonsäuren auf dem bekannten Weg über die Säurechloride und Dimethylester, die durch Reduktion nach Bouveault-Blanc in guter Ausbeute (76 bis 80%) das entsprechende Diol liefern, das mit conc. Salzsäure zu 50% in das Chlorhydrin und in etwas geringerer Menge in das Dichlorid überführt werden kann. Die Rhodanierung des ersteren führt zu den gesuchten Rhodanhydrinen.

Das Anwachsen der Kohlenstoffkette und die dadurch bedingte weitere räumliche Entfernung des Hydroxyl- und Rhodan-Restes lassen die Stabilität der Rhodanverbindungen dieser Reihe zunehmen. Während noch das Tetramethylen-rhodanhydrin, allerdings erst nach vielen Wochen, in zugeschmolzenen Ampullen Zersetzungserscheinungen unter Ausscheidung von Kristallen zeigt, sind die höheren Glieder wie das Hexa-, Okta- und Deka-methylen-rhodanhydrin nahezu völlig geruch- und farblose Öle, die aus den Halogenhydrinen in guten Ausbeuten zu erhalten sind, sich unzersetzt destillieren lassen und während einer monatelangen Auf-

[3]) A. 561, 88 (1949).

bewahrungszeit keine Zersetzung aufweisen, da bei diesen Verbindungen die Abspaltung eines Alkylensulfids aus sterischen Gründen offenbar weniger leicht möglich ist. Von Vorteil ist weiterhin die gesteigerte Lipoidlöslichkeit der kohlenstoffreicheren Rhodanhydrine gegenüber dem wasserlöslichen Äthylen-, Propylen- und teilweise auch Tetramethylen-rhodanhydrin. Auf die Abhängigkeit der kontakt-insekticiden Wirkung von physikalisch-chemischen Einflüssen ist schon von verschiedenen Autoren hingewiesen worden. Will man eine gute Diffusion des Kontaktmittels durch das Integument des Insekts zwecks Einwirkung auf die Nervenenden erzielen, muß man zur Durchdringung der oft chitinreichen Oberfläche physikalisch-chemischen Gesichtspunkten weitgehendst gerecht werden.

So zeigt es sich bei den nun zu besprechenden Äthern der Rhodanhydrine, daß bei den wasserlöslichen Verbindungen stets ein Wirkungsabfall zu beobachten ist.

Unter den bisher als Schädlingsbekämpfungsmittel zur Anwendung gekommenen Rhodanverbindungen nimmt das Lethan der Firma Röhm & Haas in Philadelphia (USA) eine gewisse Sonderstellung in bezug auf seine starke insekticide Wirksamkeit ein, so daß es in die Praxis Eingang gefunden hat. Es ist ein rhodanierter Monoalkyläther des Diäthylenglykols

$$C_4H_9 \cdot O \cdot (CH_2)_2 \cdot O \cdot (CH_2)_2 \cdot SCN$$

und wurde von den verschiedensten Seiten auf seine Wirksamkeit untersucht[1]).

Es erschien uns aus Analogiegründen interessant, dem rhodanierten Monoalkyläther des Diäthylenglykols entsprechende Oxyalkyl- und Oxyalkoxyalkyl-rhodanalkyläther der allgemeinen Formel

$$HOR_1—O—R_2SCN$$

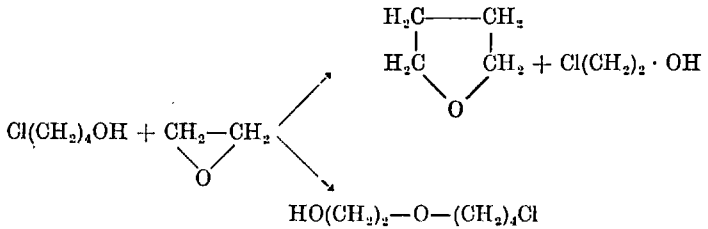
gegenüberzustellen, wobei R_1 die aliphatischen Reste $—(CH_2)_2—$ und $—(CH_2)_6—$ oder den Alkoxyalkyl-rest $—(CH_2)_2 \cdot O \cdot (CH_2)_2—$, R_2 die aliphatischen Reste $—(CH_2)_4—$ und $—(CH_2)_6—$ oder den Rest $—(CH_2)_4—O-(CH_2)_2—O—(CH_2)_2—$ bedeuten. So konnten wir z. B. den β-Oxyäthyl-δ′-chlorbutyläther

$$HOCH_2—CH_2—O—(CH_2)_4Cl$$

durch Umsatz von Tetramethylen-chlorhydrin mit Äthylenoxyd im Bombenrohr bei 110—120° erhalten, wobei die Ausbeute an Äther beim Arbeiten mit überschüssigem Tetramethylen-chlorhydrin zunimmt. Trotzdem konnte diese Darstellungsmethode nicht befriedigen, da die Neigung des Chlorbutanols durch HCl-Abspaltung

[1]) Ann. appl. Biol. **27**, 110 (1940). — J. econ. Entomol. **29**, 606 (1936). — J. Path. Bact. **49**, 363 (1939).

unter Ringschluß Tetrahydrofuran zurückzubilden größer ist, als sich durch Anlagerung des Äthylenoxyds zu dem Oxyäthylchlorbutyläther umzusetzen.



Wir gewannen deshalb die Äther durch halbseitigen Umsatz von überschüssig angewandtem ω, ω'-Dihalogenalkylen mit einseitig durch Na substituierten Glykolen oder Glykoläthern nach folgendem Schema:

$$HO \cdot (CH_2)x \cdot ONa + Cl(CH_2)_yCl \dashrightarrow HO \cdot (CH_2)x \cdot O \cdot (CH_2)_yCl + NaCl.$$

Die Umsetzungen verlaufen zwar nur zu etwa 25% auf verbrauchtes Dihalogenalkyl berechnet, jedoch ist es ohne Schwierigkeit möglich, das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial wieder zu regenerieren. Folgende Verbindungen wurden dargestellt:

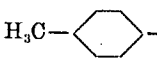
1. β-Oxyäthyl-δ'-chlorbutyläther $HO(CH_2)_2—O—(CH_2)_4Cl$
2. β-Oxyäthoxyäthyl-δ'-chlorbutyläther $HO(CH_2)_2—O—(CH_2)_2—O—(CH_2)_4Cl$
3. β-Oxyäthyl-ω'-chlorhexyläther $HO(CH_2)_2—O—(CH_2)_6Cl$
4. β-Oxyäthoxyäthyl-ω'-chlorhexyläther $HO(CH_2)_2—O—(CH_2)_2—O—(CH_2)_6Cl$
5. ω-Oxy-ω'-chlordihexyläther $HO(CH_2)_6—O—(CH_2)_6Cl$

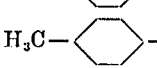
Verwendet man bei dem vorstehenden Umsatz nur die berechnete Menge Dihalogenid und steigert die Reaktionstemperatur bis zum Siedepunkt desselben, so setzt sich das Glykolnatrium mit den beiden endständigen Halogenatomen des Dihalogenids zu symmetrischen Bis-(oxyalkyl- oder oxyalkoxyalkyl)-glykoläthern um. Wir erhielten auf diese Weise den sym.-Bis-ββ'-(oxyäthoxyäthyl)-tetramethylenglykoläther, der mit conc. Salzsäure auf dem Wasserbad erwärmt das entsprechende Chlorhydrin liefert:

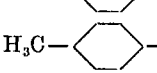
6. $HO(CH_2)_2—O—(CH_2)_2—O—(CH_2)_4—O—(CH_2)_4—O—(CH_2)_2Cl$

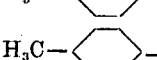
Die β-Oxyalkyl-ω'-halogenalkyläther ließen sich glatt mittels KSCN in wäßrig-alkoholischer Lösung rhodanieren. Bei den rhodanierten Substanzen, die den Halogenverbindungen 1, 2 und 6 entsprechen, handelt es sich um wasserlösliche Präparate; diese Wasserlöslichkeit verschwindet, wenn ein Alkylrest zwischen den Ätherbrücken mehr als 4 C-Atome aufweist. Der Lauchgeruch ist schon bei den niederen Gliedern dieser Äther gering und nimmt mit zunehmender Kettenlänge noch weiter ab.

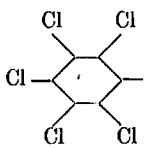
Zum Vergleich gelangten folgende mit p-Methylphenoxy- und Pentachlorphenoxy-Resten verätherte Rhodanhydrine zur Herstellung, eine Verbindungsklasse, die bereits durch ein sehr allgemein gehaltenes Patent der Dow Chemical Co. geschützt ist:


Sdp. 181—184°/0,9 mm, $n_D^{15,5}$ = 1,5615


» 190—193°/0,15 mm, n_D^{17} = 1,5491


» 192—196°/0,15 mm, n_D^{17} = 1,5480


» 202—208°/0,1 mm, n_D^{18} = 1,5295


Nicht destillierbares Öl

Ferner wurde die freie Hydroxylgruppe im Tetramethylen-chlorhydrin durch Veresterung mit Phenylessigsäure und 2,4-Dinitrophenylessigsäure nach der Patentvorschrift von Seidenfaden und Bröcker[5]) sowie dem Carbaminsäure-Rest blockiert und die entstehenden Chlorbutylester rhodaniert. Diese Rhodanide des Phenylessigsäure-esters und seines Dinitroderivates sind nicht destillierbare gelbe Öle, die jedoch aus Chloroform mit Tierkohle behandelt, genügend rein erhalten werden können, während der δ-Rhodan-butyl-carbaminsäureester, dargestellt aus dem δ-Chlor-butyl-carbaminsäureester, der aus Chlorbutanol und Phosgen und Umsatz des entstehenden Chlorkohlensäureesters mit NH_3 gewonnen wird, schöne farblose Kristalle liefert.

Als weitere Verbindungsklasse kamen noch die endständig durch OH, Cl und SCN substituierten Dihexyl-sulfide, Dihexyl-disulfide und Dihexyl-sulfone zur Darstellung. Diese Verbindungen schienen uns im Vergleich zu den entsprechenden Sauerstoffäthern deshalb von Interesse zu sein, da durch die Einführung des Schwefelatoms eine höhere Toxizität zu erwarten ist. Bedauerlicherweise konnten die von uns dargestellten Thioäther aus technischen Gründen bisher nicht getestet werden.

Daß der Schwefel für eine erhöhte Toxizität verantwortlich zu machen ist, konnte Wagner-Jauregg durch Vergleich der Atemgifte Methylrhodanid und Methylsenföl mit dem wesentlich weniger wirksamen Äthylisocyanat nachweisen. So ist auch das Äthylensulfid dem Äthylenoxyd als Atemgift bei Wanzen überlegen.

Als Ausgangssubstanz diente uns das Hexamethylen-monothioglykol, das nach dem allgemeinen Darstellungsverfahren für Mer-

[5]) DRP 725528. C. 1942, II, 2849.

captane durch Erhitzen von Hexamethylen-chlorhydrin mit alkoholischem Natriumhydrosulfid bei 90—100° in der Druckflasche in guter Ausbeute erhalten wird.

Aus Tetramethylenchlorhydrin und alkoholischem Natriumhydrosulfid bildet sich unter gleichen Versuchsbedingungen Tetramethylen-mono-thioglykol, aus 1,6-Dichlorhexan das Hexandithiol, das laut einer amerikanischen Patentvorschrift aus dem Adipinnitril in Gegenwart von Katalysatoren bei Schwefelwasserstoffüberdruck dargestellt wurde[6]).

In der Absicht über das 6-Chlor-6'-oxydihexylsulfid zum 6-Rhodan-6'-oxydihexylsulfid zu gelangen, ließen wir Hexamethylenthioglykol in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat auf einen dreifachen Überschuß von 1,6-Dichlorhexan bei 170—180° einwirken:

$$HO \cdot (CH_2)_6 \cdot SH + Cl \cdot (CH_2)_6 \cdot Cl \longrightarrow HO \cdot (CH_2)_6 \cdot S \cdot (CH_2)_6 \cdot Cl$$

Durch Rhodanierung erhielten wir das 6-Rhodan-6'-oxy-dihexylsulfid. Die entsprechende Disulfidverbindung entsteht aus dem 6-Chlor-6'-oxy-dihexyldisulfid, das durch Halogenierung des aus dem Hexamethylen-monothioglykol durch Oxydation mit Jod entstehenden 6,6-Dioxy-dihexyldisulfids darstellbar ist.

Das den Chemotherapeuticis der Sulfon-Reihe nahestehende p,p'-Dichlordiphenylsulfon und p,p'-Dichlordiphenylsulfid sind bekanntlich hochwirksame Fraßgifte für Kleidermottenraupen. Das Sulfid zeigt hierbei gegenüber dem Sulfon keinen Toxizitätsabfall wie es am Beispiel des Dichlordiäthylsulfids (Gelbkreuz, Senfgas) und dessen Sulfon zu beobachten ist. Es war für uns von Interesse festzustellen, ob die in der Kohlenstoff-Zahl den genannten aromatischen Verbindungen gleichenden gesättigten Aliphaten:

$$Cl(CH_2)_6 \cdot SO_2 \cdot (CH_2)_6Cl \qquad Cl(CH_2)_6 \cdot S \cdot S(CH_2)_6Cl$$
$$\text{V} \qquad\qquad \text{VI}$$

$$Cl(CH_2)_6 \cdot S \cdot (CH_2)_6Cl$$
$$\text{VII}$$

bzw. die durch 2 endständige Rhodan-Reste an Stelle des Halogens von V und VII abgeleiteten Verbindungen eine ähnliche insekticide Wirkung besitzen. VI und VII läßt sich leicht aus den betreffenden Dioxyverbindungen durch Chlorierung mit Thionylchlorid in Chloroform herstellen. Es sind übelriechende Öle, letzteres besitzt jedoch nicht die blasenziehende Wirkung der niederen Homologen. Durch Rhodanierung von VII erhält man das 6,6'-Dirhodan-dihexylsulfid, während die Einwirkung von Alkalirhodanid auf VI nicht einheitlich verläuft. Oxydation von VII mit Perhydrol in Eisessig führt zu V, das durch Rhodanierung glatt in das 6,6'-Dirhodan-dihexylsulfon überführt werden kann.

[6]) Du Pont de Nemours u. Co. AP 2230390 (1941).

Beschreibung der Versuche[7]

Propylen-rhodanhydrin

76 g reines Ammoniumrhodanid werden in 300 ccm Wasser gelöst, 100 ccm einer 3-proc. Ferrichloridlösung zugegeben, mit 700 ccm Äther überschichtet und durch Eis-Kochsalz-Mischung auf −3° gebracht. Nun wird mit Phosphorsäure angesäuert, wobei die Temperatur knapp unter 0° gehalten wird und die ätherische Schicht von der wäßrigen im Scheidetrichter getrennt und filtriert.

$^1/_{20}$ Mol der ätherischen Lösung der Rhodanwasserstoffsäure (d. s. 42 ccm) werden zur Titration zurückgehalten. Zu diesem Zweck werden sie mit 50 ccm n/1-Kalilauge versetzt und der Überschuß an Lauge mit n/1-Salzsäure zurücktitriert. Ergebnis der Titration: 35,2 g HSCN; d. s. 62,9% d. Th.

Die dunkelrot gefärbte ätherische HSCN-Lösung wird nun in einen mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben gegossen und 58 g eisgekühltes Propylenoxyd zugegeben. Sollte die Reaktion nicht von selbst erfolgen, was sich am allmählichen Verschwinden der roten Färbung bemerkbar macht, so wird das Reaktionsgemisch durch ein handwarmes Wasserbad erwärmt. Die Lösung wird filtriert, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und der Äther und das nicht umgesetzte Propylenoxyd im Wasserbad abdestilliert. Der Destillationsrückstand, ein öliges Produkt, wird durch ein Wofatit-Röhrchen filtriert und der Destillation im Hochvakuum unterworfen, wobei 36 g in der Hauptfraktion übergingen; d. s. 51,5% d. Th. ber. auf Rhodanwasserstoffsäure. Es verblieb ein brauner Rückstand von zäher Konsistenz, der nach Knoblauch und Blausäure roch. Die Hauptfraktion wurde nochmals im Hochvakuum destilliert, wobei 30,5 g als klares farbloses, fast geruchloses, mit Wasser mischbares Öl überging. Sdp. 107°/0,6 mm; $n_D^{21,5}$=1,5048.

C_4H_7ONS (117,1) Ber. S 27,35 Gef. S 27,19; 26,35

Beim Stehen an der Luft bei Zimmertemperatur scheiden sich nach 8—10 Tagen unter Ausstoßung eines übelriechenden Gases farblose Kristalle ab.

3-Nitrophthalsäure-β-rhodanpropylester. 5 g Propylen-rhodanhydrin werden mit 9,7 g 3-Nitrophthalsäureanhydrid, das zuvor in 50 ccm Pyridin gelöst wird, 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen, danach mit Äther versetzt, die ätherische Lösung gründlich mit 2n-Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen, im Scheidetrichter abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers verbleibt ein gelbbraunes, sehr viskoses Öl, aus dem sich nach etwa 14 Tagen Kristallnadeln ausscheiden. Diese werden mit Äther gewaschen, von anhaftendem Öl befreit und aus 2n-Essigsäure umkristallisiert. Dabei tritt zunächst milchige Trübung und Ölausscheidung ein, nach 24 Stunden jedoch haben sich schöne farblose Kristallnadeln gebildet, die erneut aus verd. Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert werden. Farblose Kristallnadeln vom Schmp. 125—127°.

$C_{12}H_{10}O_6N_2S$ (310,2) Ber. N 9,03 Gef. N 9,01

Zersetzungsprodukt des Propylenrhodanhydrins (III). Propylenrhodanhydrin wird unter Zusatz einiger Tropfen Aminoäthanol bei Zimmertemperatur stehengelassen. Es erfolgt schon nach einigen Stunden die Ausscheidung von Kristallen unter Abspaltung von Propylensulfid. Die Kristalle werden auf Ton abgepreßt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 167—168° (Zers.). Aus Essigester Schmp. 177 bis 178°.

$C_5H_8O_2N_2S$ (160,14) Ber. N 17,50 Gef. N 17,62

[7] Sämtliche Schmelzpunkte unkorrigiert im Berlblock, Ausführlichere Beschreibung der präparativen Vorschriften in der Dissertation von R. Rebling, Joh.-Goethe-Universität, Frankfurt/Main 1950.

α-Mercapto-isopropylallophansäure (IV). 1,8 g „Methylisocarbamat" werden mit 10 ccm Wasser und 5 ccm Eisessig 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Es scheiden sich in reichlicher Menge beim Erkalten der Lösung farblose Kristalle aus, die zu drusigen Anhäufungen zusammenstehen. Schmp. 115—117°. Schwer löslich in Wasser, etwas löslich in warmem Äther, löslich in Essigester, leicht löslich in Aceton und Alkohol.

$C_5H_{10}O_3N_2S$ (178,2) Ber. N 15,75 Gef. N 15,71; 15,41

Die nachstehenden Rhodanverbindungen wurden alle aus den Halogenverbindungen mittels KSCN in wäßrigem Alkohol oder NaSCN in wasserfreiem Aceton erhalten.

Hexamethylenrhodanhydrin

17 g Hexamethylenchlorhydrin (Darstellung aus dem 1,6-Hexandiol durch 6-stündiges Erhitzen mit der $6^1/_2$fachen Gewichtsmenge HCl, D. 1,19, auf dem Wasserbad, übersättigen mit Kaliumcarbonat und Aufnehmen in Petroläther; Sdp. 104—105°/11 mm) werden in 30 ccm Äthylalkohol gelöst und mit einer conc. wäßrigen Lösung von 14,5 g KSCN zusammen 6 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, mit Chloroform ausgeschüttet, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert. Farbloses Öl von kaum merklichem Lauchgeruch. Ausbeute 12,5 g. Sdp. 132—135°/0,2 mm, $n_D^{22} = 1,4988$.

$C_7H_{13}ONS$ (159,2) Ber. N 8,80 Gef. N 9,10

Octamethylen-rhodanhydrin, aus 13 g Octamethylen-chlorhydrin und 9,5 g KSCN

Sdp. 153—156°/0,5 mm $n_D^{17} = 1,4958$

$C_9H_{17}ONS$ (187,2) Ber. N 7,48 Gef. N 7,23

Dekamethylen-rhodanhydrin, aus 15 g Dekamethylen-chlorhydrin und 9,1 g KSCN

Sdp. 155°/0,1 mm $n_D^{22,5} = 1,4910$

$C_{11}H_{21}ONS$ (215,2) Ber. N 6,51 Gef. N 6,85

1-Chlor-4-rhodanbutan, aus 14,5 g 1-Chlor-4-brombutan und 9,8 g KSCN neben 1,4-Dirhodanbutan vom Sdp. 192°/0,5 mm

Sdp. 125—128°/1,4 mm $n_D^{20} = 1,5102$

C_5H_8NClS (149,6) Ber. N 9,36 Gef. N 9,25

β,β'-Dirhodan-diäthyläther, aus 23,2 g β,β'-Dibrom-diäthyläther und 21,4 g KSCN

Sdp. 200—202°/2,5 mm $n_D^{19} = 1,5370$

$C_6H_8ON_2S_2$ (188,2) Ber. N 14,90 Gef. N 15,26

4-Chlor-4'-rhodan dibutyläther, aus 36 g Dichlor-dibutyläther und 17,6 g KSCN

Sdp. 164—165°/0,3 mm $n_D^{21,5} = 1,4955$

$C_9H_{16}ONClS$ (221,0) Ber. N 6,32 Gef. N 6,64

neben *4,4'-Dirhodan-dibutyläther*

Sdp. 205°/0,15 mm $n_D^{18} = 1{,}5218$

$C_{10}H_{16}ON_2S_2$ (244,3) Ber. N 11,46 Gef. N 11,24

1,6-Dirhodanhexan aus 15,5 g 1,6-Dichlorhexan und 21,3 g KSCN

Sdp. 181—186°/0,25 mm $n_D^{21} = 1{,}5280$

$C_8H_{12}N_2S_2$ (200,2) Ber. N 14,0 Gef. N 14,16

β-*Oxyäthyl-δ'-chlorbutyläther*

In einen Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer und einem Kühler versehen ist, werden 124 g Äthylenglykol gegeben und nach und nach 11,5 g Natrium unter Kühlung eingetragen. Nach etwa 3 Stunden fügt man noch weitere 60 g Glykol hinzu und erwärmt vorsichtig. Hat sich alles Natrium gelöst, was etwa 6 Stunden in Anspruch nimmt, werden 95 g 1,4-Dichlorbutan auf einmal zugesetzt und unter Rühren 3 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man vom ausgeschiedenen NaCl ab, versetzt das Filtrat mit Petroläther, in dem das Glykol unlöslich, das überschüssige Dichlorid und das entstandene Chlorhydrin jedoch löslich sind, trennt die gebildeten Schichten, trocknet die obere petrolätherische über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel ab und unterwirft den Rückstand der fraktionierten Destillation. Dabei geht zunächst nicht umgesetztes Dichlorid über. Die Fraktion von 115—135°/14 mm wird gesammelt und nochmals fraktioniert. Sdp. 120—122°/15 mm. Farblose, in Wasser lösl. Flüssigkeit. Ausbeute 8 g. $n_D^{22} = 1{,}4620$.

$C_6H_{13}O_2Cl$ (152,6) Ber. C 47,20 H 8,59

Gef. » 47,37 » 8,39

Außerdem erhält man eine höher siedende, farblose, sehr viskose Fraktion vom Sdp. 146—154°/0,15 mm, $n_D^{20} = 1{,}4650$.

Die Analyse stimmt angenähert auf den Bis-(β-oxyäthyl)-tetramethylenglykoläther.

$C_8H_{18}O_4$ (178,1) Ber. C 53,80 H 10,16

Gef. » 53,05 » 10,31

β-*Oxyäthyl-δ'-rhodanbutyläther*, aus 10,4 g der Chlorverbindung und 9,9 g KSCN in 70-proc. wäßrigen Dioxan.

Sdp. 145—152°/0,7 mm. Öl von schwachem Lauchgeruch. Ausbeute 8,5 g Löslich in Wasser.

$C_7H_{13}O_2NS$ (175,2) Ber. N 7,99 Gef. N 7,99

β-*Oxyäthoxyäthyl-δ'-chlorbutyläther*. Versuchsanordnung wie vorstehend aus 320 g Diäthylenglykol, 17,2 g Natrium und 238 g 1,4-Dichlorbutan.

Sdp. 160—174°/25 mm. Nach wiederholtem Rektifizieren Sdp. 140—143°/7 mm. Farblose in Wasser lösl. Flüssigkeit. Ausbeute 11,2 g. $n_D^{22} = 1{,}4642$.

$C_8H_{17}O_2Cl$ (196,6) Ber. C 48,80 H 8,71 Cl 18,05

Gef. » 49,14, 49,05 » 8,80, 8,78 » 17,50

Weiterhin erhält man etwa 5 g einer Fraktion vom Sdp. 210—214°/1,5 mm.

β-*Oxyäthoxyäthyl-δ'-rhodanbutyläther*, aus 12,3 g der Chlorverbindung und 7,3 g KSCN in 70-proc. wäßrigen Dioxan. Ausbeute 4 g.

Sdp. 168—171°/0,15 mm, $n_D^{19} = 1{,}5005$

$C_9H_{17}O_3NS$ (219,2) Ber. N 6,39 Gef. N 6,26

Wasserlösliche Flüssigkeit von schwachem Lauchgeruch.

β-*Oxyäthyl-ω'-chlorhexyläther*, aus 180 g Äthylenglykol, 17,2 g Natrium und 260 g 1,6-Dichlorhexan.

Sdp. 132—148°/14 mm. Durch nochmalige Destillation farblose Flüssigkeit vom Sdp. 142—145°/12 mm; $n_D^{21} = 1{,}465$.

Unlöslich in Wasser, löslich in Petroläther. Ausbeute 18,5 g.

$C_8H_{17}O_2Cl$ (180,6) Ber. C 53,20 H 9,48

Gef. » 53,32 » 9,41

β-*Oxyäthyl-ω'-rhodanhexyläther*, aus 12 g obiger Verbindung und 9,7 g KSCN in wäßrigem Alkohol. Farblose ölige Flüssigkeit, unlöslich in Petroläther und Wasser, löslich in Alkohol. Ausbeute 6,8 g.

Sdp. 163—166°/0,15 mm $n_D^{20} = 1{,}4955$

$C_9H_{17}O_2NS$ (203,2) Ber. N 6,89 Gef. N 7,11

β-*Oxyätho.xyäthyl-ω'-chlorhexyläther*, aus 320 g Diäthylenglykol, 17,2 g Natrium und 140 g 1,6-Dichlorhexan. Sdp. 170—184°/14 mm. Durch wiederholte Destillation farblose, in Wasser unlösliche Flüssigkeit vom Sdp. 179—181°/14 mm; $n_D^{20} = 1{,}4680$.

$C_{10}H_{21}O_3Cl$ (224,6) Ber. C 53,40 H 9,42

Gef. » 52,88 » 9,20

β-*Oxyäthoxyäthyl-ω'-rhodanhexyläther*, aus 12 g vorstehender Verbindung und 6,2 g KSCN in wäßrigem Alkohol. Gelbes Öl, etwas löslich in Wasser.

Sdp. 191—195°/0,5 mm $n_D^{21} = 1{,}4920$

$C_{11}H_{21}O_3NS$ (247,2) Ber. N 5,66 Gef. N 5,85

ω-*Oxy-ω'-chlordihexyläther*, aus 236 g 1,6-Hexandiol, 11,5 g Natrium und 155 g 1,6-Dichlorhexan. Nach wiederholtem Rektifizieren Sdp. 186—195°/13 mm. $n_D^{24,5} = 1{,}4656$. Unlöslich in Wasser, löslich in Petroläther. Ausbeute 11 g.

$C_{12}H_{25}O_2Cl$ (236,7) Ber. C 60,90 H 10,66 Cl 14,96

Gef. » 62,96 » 10,93 » 14,38

Bei 211—230° geht noch eine geringe Menge einer höheren Fraktion über, die beim Abkühlen wachsartig erstarrt.

ω-*Rhodan-ω'-oxydihexyläther*, aus 10 g obiger Verbindung und 6,2 g KSCN in wäßrigem Alkohol. Farbloses Öl von schwachem Lauchgeruch.

Sdp. 202—208°/0,6 mm $n_D^{27} = 1{,}4865$

$C_{13}H_{25}O_2NS$ (259,3) Ber. N 5,40 Gef. N 5,40

Bis-(ββ'-oxyäthoxyäthyl)-tetramethylenglykoläther, aus 320 g Diäthylenglykol, 17,2 g Natrium und 110 g 1,4-Dichlorbutan. Nach der Zugabe des Dichlorids 5 Stunden auf 150°. Farblose, in Wasser lösliche Flüssigkeit vom Sdp. 189—194°/0,17 mm. Ausbeute 40 g. $n_D^{15} = 1{,}4715$.

$C_{12}H_{26}O_6$ (266,2)	Ber.	C 54,09	H 9,84
	Gef.	» 53,38	» 9,81

β-*Oxyäthoxyäthyl-β'-chloräthoxyäthyl-tetramethylenglykoläther*. 22 g vorstehender Verbindung werden mit dem 7½fachen der ber. Menge an HCl, D. 1,19, 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Es bilden sich 2 Schichten. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mit Pottasche übersättigt, mit Chloroform ausgezogen und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels fraktioniert destilliert.

Sdp. 127—141°/0,6 mm (daneben etwas Dichlorverbindung vom Sdp. 85°/0,8 mm.) Farblose, in Wasser lösliche Flüssigkeit. Ausbeute 9 g; $n_D^{23} = 1{,}4660$.

$C_{12}H_{25}O_5Cl$ (284,7)	Ber.	C 50,70	H 8,85
	Gef.	» 48,60	» 8,87

β-*Rhodanäthoxyäthyl-β'-oxyäthoxyäthyl-tetramethylenglykoläther*, aus vorstehender Halogenverbindung (7 g) und 3,6 g KSCN in wäßrigem Alkohol. In Wasser lösliches Öl.

Sdp. 171—176°/0,5 mm	$n_D^{23} = 1{,}4960$		
$C_{13}H_{25}O_5NS$ (307,3)	Ber.	N 4,56	Gef. N 5,49

Der zu hohe N-Wert ist durch die nicht ganz rein zu erhaltene Ausgangssubstanz bedingt.

6-Chlor-6'-oxydihexylsulfid

34 g Hexamethylen-mono-thioglykol, 106 g 1,6-Dichlorhexan und 27 g wasserfreies Natriumcarbonat werden in einem Dreihalskolben unter Rühren auf dem Metallbad bei 170—180° 6 Stunden lang erhitzt und dann filtriert. Nach Abdestillieren des nicht umgesetzten Dichlorhexans und Hexamethylen-mono-thioglykols i. V. wird das zurückbleibende ölige Produkt im Hochvakuum frakt. destilliert. Sdp. 170—175°/0,25 mm. Farblose ölige Flüssigkeit; unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol. Ausbeute 8,5 g (85 g 1,6-Dichlorhexan wurden zurückgewonnen). $n_D^{21} = 1{,}4992$.

$C_{12}H_{25}OClS$ (252,7)	Ber.	C 56,95	H 9,97	Cl 14,03	S 12,68
	Gef.	» 56,60	» 9,80	» 14,81	» 13,34

Eine weitere Fraktion ging bei 207—209°/0,7 mm über; sie weist einen Schwefelgehalt von 21,36% auf, wurde aber wegen ihrer geringen Menge nicht weiter untersucht.

6-Rhodan-6'-oxydihexylsulfid

8,5 g 6-Chlor-6'-oxy-dihexylsulfid werden mit 5 g Natriumrhodanid, das in 25 ccm Aceton gelöst wird, in einem Rundkolben unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad 6 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Filtrieren wird das Aceton auf dem Wasserbad verjagt, das verbleibende gelbliche Öl zwecks Trennung von den anorganischen Salzen in abs. Äther gelöst, der Äther verdampft und der Rückstand im Hochvakuum frakt. destilliert. Sdp. 181—186°/0,1 mm. Farbloses Öl; Lauchgeruch, unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol. Ausbeute 1,5 g. $n_D^{21,5} = 1{,}5070$.

$C_{13}H_{25}ONS_2$ (275,3) Ber. N 5,08 Gef. N 5,28

6,6'-Dichlor-dihexylsulfid (VII)

Zu einer Lösung von 34,5 g 6,6'-Dioxy-dihexylsulfid in 100 g Chloroform werden 41,5 g Thionylchlorid, gelöst in 120 g Chloroform, zuerst langsam und unter Eiskühlung zugegeben. Nach beendetem Zutropfen wird noch etwa 3 Stunden unter öfterem Umschütteln auf dem Wasserbad auf 45—50° erwärmt. Der Kolbeninhalt nimmt allmählich eine gelbbraune Färbung an. Das Chloroform wird auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert. Nach nochmaliger Destillation hellgelbe ölige Flüssigkeit vom Sdp. 159—160°/0,1 mm. Unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, leicht löslich in Aceton und Äther. Ausbeute 30 g. $n_D^{19} = 1{,}5025$.

$C_{12}H_{24}Cl_2S$ (271,2) Ber. Cl 26,15 Gef. Cl 26,09

Spuren dieser Verbindung im Dampfzustand eingeatmet wirken erstickend und erzeugen ein Übelkeitsgefühl. Hautreizung konnte nicht beobachtet werden.

6,6'-Dirhodan-dihexylsulfid

Aus 7 g 6,6'-Dichlor-dihexylsulfid, 5 g Natriumrhodanid und 30 ccm Aceton Sdp. 198—210°/0,1 mm. Gelbes Öl von starkem Lauchgeruch; löslich in Chloroform. Ausbeute 2,5 g. $n_D^{18,5} = 1{,}5220$.

$C_{14}H_{24}N_2S_3$ (316,4) Ber. N 8,85 Gef. 8,82

6,6'-Dichlor-dihexylsulfon (V)

In einem Rundkolben mit Kühler und Tropftrichter werden 10 g 6,6'-Dichlor-dihexylsulfid in 250 g Eisessig gelöst, auf dem Wasserbad in der Hitze 12,5 g 30-proc. Wasserstoffsuperoxyd-Lösung innerhalb einer halben Stunde tropfenweise zugegeben, und danach noch drei Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Unter Sauerstoffentwicklung entfärbt sich die zuvor leicht gelb gefärbte Lösung. Nach dem Erkalten gießt man den Kolbeninhalt in 1500 ccm Wasser, wobei sich das Sulfon in weißen Flocken reichlich ausscheidet. Es wird abgesaugt, mit Wasser kräftig nachgewaschen und aus verd. Methanol umkristallisiert. Glänzende Nadeln vom Schmp. 50,5—51°. Ausbeute 9 g.

$C_{12}H_{24}O_2Cl_2S$ (303,2) Ber. S 10,57 Gef. S 10,37

6,6'-Dirhodan-dihexylsulfon

Aus 5 g 6,6'-Dichlor-dihexylsulfon und 6,5 g Kaliumrhodanid in wäßrigem Alkohol. Farblose Blättchen aus Methanol vom Schmp. 59—61°. Ausbeute 4 g.

$C_{14}H_{24}O_2N_2S_3$ (348,4) Ber. N 8,04 Gef. N 8.30

6-Oxy-6'-chlor-dihexyldisulfid

23 g 6,6'-Dioxydihexyl-disulfid werden fein verrieben und mit 70 g HCl, D. 1,19, 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Es bilden sich 2 Schichten. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mit Kaliumcarbonat übersättigt und mehrmals mit Chloroform ausgezogen. Die chloroformhaltige Lösung trocknet man über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel auf dem Wasserbad ab und destilliert das verbleibende gelbbraune Öl wiederholt im Hochvakuum. Sdp. 193—195°/0,1 mm. Löslich in Äther, Aceton und Chloroform, unlöslich in Petroläther. Ausbeute 12,5 g. $n_D^{22} = 1{,}5250$.

$C_{12}H_{23}OClS_2$ (284,8) Ber. S 22,50 Cl 12,46
Gef. » 23,68 » 10,05

Tab. 1

Ergebnisse nach	DDT 3,5 proc.		$H_2NCOO(CH_2)_4Cl$ 3,6 proc.		$H_2NCOO(CH_2)_4SCN$ 4,2 proc.		$HO(CH_2)_4SCN$ 4,5 proc.		$NCS(CH_2)_2SCN$ 3,5 proc.		Benzol ohne Zusatz	
	W	KK	W	KK	W	KK	W	KK	W	KK	W	KK
7 Std.	n	n	n	n	n	n	g	g	n	m	n	n
24 Std.	n	n	n	n	n	n	100% +	88%+ 12%g	10%+ 20%m 70%n	m	n	n
2 Tg.	20%+ 10%R 70%g	46%n 4%m	n	n	n	n	+	88%+ 12%g	20%+ 10%R 70%n	m	n	n
3 Tg.	30%+ 70%R	80%n 20%m	n	n	n	n	+	88%+ 12%g	20%+ 80%m	m	n	n
4 Tg.	90%+ 10%R	20%+ 80%g	m	m	10%+ 90%g	8%+ 92%g	+	88%+ 12%R	60%+ 40%R	8%+ 92%g	10%+ 90%n	4%+ 96%n
6 Tg.	+	44%+ 56%R	20%R 80%m	4%+ 96%g	10%+ 20%R 70%n	8%+ 92%g	+	92%+ 8%R	70%+ 30%R	12%+ 88%g	10%+ 90%n	4%+ 96%m
8 Tg.	+	80%+ 20%R	10%+ 10%R 80%g	16%+ 84%g	30%+ 70%n	12%+ 82%g	+	96%+ 4%R	90%+ 10%R	20%+ 80%R	10%+ 90%n	12%+ 88%m

Es bedeuten: n = normal; m = matt; g = etwas gelähmt, fluchtunfähig; R = stark gelähmt, Rückenlage; + = tot.

6-Oxy-6'-rhodan-dihexyldisulfid

12 g 6-Oxy-6'-chlor-dihexyldisulfid werden mit einer Lösung von 5,2 g Natriumrhodanid in 30 ccm Aceton 8 Stunden lang unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen wie üblich aufgearbeitet. Sdp. 212—217°/0,4 mm. Gelbe, viskose Flüssigkeit; $n_D^{19,5} = 1{,}5290$.

$C_{13}H_{25}ONS_3$ (307,4) Ber. N 4,55 Gef. N 4,83

6,6'-Dichlor-dihexyldisulfid (VI). 13 g 6,6'-Dioxy-dihexyldisulfid werden in 30 ccm Chloroform gelöst, und mit einer Lösung von 14,5 g Thionylchlorid in 50 ccm Chloroform wie auf S. 194 beschrieben umgesetzt. Sdp. 191—194°/0,3 mm. Gelbe, ölige Flüssigkeit von widerlichem Geruch. Leicht löslich in Aceton, Benzol und Chloroform, löslich in warmem Alkohol. Ausbeute 12,5 g.

$C_{12}H_{24}Cl_2S_2$ (303,2) Ber. Cl 21,15 Gef. Cl 21,48

6,6'-Dirhodan-dihexyldisulfid. 10 g 6,6'-Dichlor-dihexyldisulfid werden mit einer Lösung von 6,7 g Natriumrhodanid in 50 ccm Aceton 10 Stunden lang zum Sieden erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Sdp. 201—217°/0,15 mm unter teilweiser Zersetzung. $n_D^{20} = 1{,}5361$. Ausbeute etwa 2 g. Gelbes Öl, löslich in Aceton, Äther und warmem Alkohol.

$C_{14}H_{24}N_2S_4$ (348,4) Ber. N 8,05 Gef. N 5,46

Beilsteinprobe positiv. Weitere Rhodanierung des Reaktionsproduktes läßt die N-Werte nicht über 5,92% steigen.

Prüfung auf insekticide Wirkung

Die angeführten Testversuche verdanken wir Herrn W. Ganter, Biol. Labor. Degesch, Frankfurt a. M., dem wir an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen möchten.

Die Versuche wurden, wie bereits beschrieben (A. 561, 91), mit je 10 Wanzen Imag. (W) und 25 Kornkäfer Imag. (KK) durchgeführt. Hierbei erwiesen sich das Tetra- und Hexamethylen-rhodanhydrin als starke Kontaktinsekticide. Lösungsmittel Benzol.

Tab. 2

nach Tag.	I 3,5 proc. W	I 3,5 proc. KK	II 3,5 proc. W	II 3,5 proc. KK	III 3,5 proc. W	III 3,5 proc. KK	DDT 5,0 proc. W	DDT 5,0 proc. KK	Benzol W	Benzol KK
1	50%+ 50%R	n	100%+	n	n	n	10%R 20%g 70%n	n	n	n
2	70%+ 30%R	m	+	20%+ 80%g	10%R 90%m	n	20%R 50%g 30%m	12%+ 88%g	n	n
4	100%+	15%+ 85%m	+	40%+ 60%g	30%R 70%m	n	50%+ 50%R	48%+ 52%g	10%g 90%n	n
7	+	45%+ 55%g	+	80%+ 20%g	30%+ 40%R 30%m	4%+ 96%m	100%+*	80%+ 20%R	10%R 90%n	m
12	+	80%+ 20%g	+	100%+	60%+ 40%g	67%+ 33%g	+	100%+	30%+ 70%m	80%+(!) 20%g

I: $HO(CH_2)_2O(CH_2)_6SCN$. II: $HO(CH_2)_6SCN$. III: $HO(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_6SCN$

*) Nach 5 Tagen 100%+.

Beide Tabellen zeigen, daß Tetra- und Hexamethylen-rhodanhydrin allen anderen Präparaten deutlich überlegen sind. Gegenüber DDT, das die Degesch liebenswürdigerweise zur Verfügung stellte, kommt ihre wesentlich größere Sofortwirkung bei Wanzen trotz geringerer Konzentration zum Ausdruck, während sie im Kornkäfer-Test dem DDT annähernd gleichzustellen sind. Der β-Oxyäthyl-ω'-rhodanhexyläther zeigt bei Wanzen anfänglich eine schnellere Wirkung als das DDT; im Enderfolg sind sich die beiden Substanzen vollauf gleichwertig, während im Kornkäfer-Test das DDT eine schnellere und sichere Abtötung der Tiere gewährleistet.

Die Vergrößerung des Moleküls beim β-Oxyäthyl-ω'-rhodanhexyläther durch Einführung eines weiteren Oxyäthyl-Restes läßt die insekticide Wirksamkeit absinken. .

Tab. 3. Dauerschutzwirkung von Hexamethylen-rhodanhydrin

Nach 5-wöchiger Aufbewahrung der getränkten Filterscheiben neu besetzt mit je 10 Bettwanzen Imag. und 25 Kornkäfern Imag. Die Zahlen bedeuten Abtötung in Proc.

nach Tagen	$HO(CH_2)_6SCN$ 3,5 proc.		DDT 5 proc.		Benzol	
	W	KK	W	KK	W	KK
1	90	0	0	0	0	0
2	100	4	10	20	0	0
3	—	4	10	28	0	0
4	—	12	40	52	0	4
7	—	33	80	68	0	8
10	—	50	100	80	0	12
14	—	83	—	100	20	40

An dieser Stelle sei ferner Herrn Dr. Mietzsch sowie dem Biologischen Institut der Farbenwerke Bayer, Leverkusen, die freundlicherweise die Testung weiterer Präparate übernahmen, unser herzlichster Dank ausgesprochen.*) Als Versuchstiere gelangten vornehmlich Wanzen, als Vergleichssubstanz DDT zur Anwendung. Es ergab sich, daß die Wirkung von 4-Chlor-4'-rhodandibutyläther etwas rascher als beim DDT einsetzt, jedoch erfolgt bei Konzentrationen unter 0,5% Wirkstoffgehalt eine langsamere und unvollständige Abtötung der Wanzen. Die Halogen-alkylrhodanverbindungen und Alkyl-dirhodanide sowie deren Sauerstoffäther mit mittlerer Kohlenstoffzahl (6—8) zeigen eine relativ günstigere Wirkung als die niederen Homologen. Die rhodanierten Halogenalkyläther gleichen in ihrer insekticiden Wirkung den Dirhodanalkyl-

*) Der eine von uns (R. Rebling) möchte an dieser Stelle für das ihm liebenswürdigerweise gewährte Stipendium danken.

äthern, übertreffen sie sogar in einigen Fällen. Die Aminogruppe an Stelle der Rhodangruppierung fällt hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegenüber dieser ab, und auch die Dihalogenalkyläther haben keine nennenswerten insekticiden Eigenschaften.

Unter den rhodanierten Kresylalkyläthern erreicht der β-Rhodanäthyl-p-kresyläther eine deutlich raschere Wirkung als die übrigen Verbindungen, jedoch ist seine Wirksamkeit stark konzentrationsabhängig. Den rhodanierten Phenylessigsäureestern können keinerlei insekticide Eigenschaften zugesprochen werden.

Die Rhodanhydrine zeigten gleichfalls eine gute kontakt-insekticide Wirksamkeit bei Wanzen, die allerdings bei einer Konzentration von 0,5% des Wirkstoffes die Abtötungserfolge des DDT nicht erreicht. Die höheren Oxyäthoxyalkyl-ω-rhodanalkyläther mit 2 und mehr Sauerstoffbrücken fallen in ihrer Wirkung gegenüber den Oxyäthyl-ω-rhodanalkyläthern mit 6—8 C-Atomen und nur einer Sauerstoffbrücke vollkommen ab. Der Grund hierfür ist wohl zum Teil, wie schon erwähnt, in der Wasserlöslichkeit dieser Verbindungen zu erblicken, wobei jedoch eine gewisse Konstitutionsspezifität nicht übersehen werden darf.

Von den Rhodanhydrinen wurde das Tetramethylenderivat als Fraß- und Kontaktgift bei Kartoffelkäfern geprüft. Im Gegensatz zum DDT ist am 7. Tage der Einwirkung noch keine Abtötung der Tiere zu beobachten.

Toxizitätsbestimmungen an Säugetieren bleiben einer späteren Untersuchung vorbehalten.

Über die Kondensation des Crotonaldehyds mit sekundären Aminen I

Von *Siegfried Hünig*

(Mit 8 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 8. Mai 1950)

Die bekannten Kondensationen

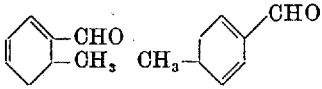
Über die Kondensation des Crotonaldehyds mit sich selbst, liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor. Auch hier nimmt die Katalyse durch sekundäre Amine eine Sonderstellung ein[1]), so daß nur diese besprochen werden soll, ohne auf die Kondensation mit starken Säuren oder anorganischen Basen bzw. Alkoholaten einzugehen[2])[3])[4]),

[1]) Knoevenagel in A. 282, 25, 29 (1894).
[2]) J. Smedley, Soc. 99, 1627 (1911).
[3]) Delepine, C. r. 150, 395, 535 (1910).
[4]) Bernhauer und Irrgang, A. 525, 43 (1936).

deren Wirkung eine reine Säure-Basen-Katalyse darstellt, die sich elektronentheoretisch leicht verstehen läßt[5]).

Die grundlegende Beobachtung geht auf R. Kuhn und Hoffer[6]) zurück, die bei der Kondensation eines Gemisches von Acetaldehyd und Crotonaldehyd die beiden höheren ungesättigten Aldehyde Hexadienal (I) und Oktatrienal (II) gewinnen konnten.

I $CH_3-CH=CH-CH=CH-CHO$
II $CH_3-CH=CH-CH=CH-CH=CH-CHO$
III $CH_3-(CH=CH)_4-CHO$
IV $CH_3-(CH=CH)_5-CHO$
V $CH_3-(CH=CH)_7-CHO$
VI $CH_3-CH=C(CH_3)-CHO$



VII VIII

Nach der gleichen Methode isolierte Reichstein[7]) noch Dekatetraenal (III). Inzwischen hatten R. Kuhn und Mitarbeiter[8]) die zusätzliche katalytische Wirkung von schwachen Säuren bei der Kondensation erkannt: Völlig säurefreier Crotonaldehyd bleibt auf Zusatz von wenig Piperidin in der Kälte unverändert, während bei Anwesenheit von schwachen Säuren sofort Verfärbung eintritt und die Kondensation unter Erwärmung und Wasserabscheidung abläuft. Die bisher beschriebenen Kondensationen waren also nur durch den geringen Crotonsäure-Gehalt der Ansätze zustandegekommen.

Der eigentliche Katalysator ist danach das Salz des Amins mit einer schwachen Säure. Diese Ansicht vertritt besonders auch F. G. Fischer[9]), den die starke Wirkung von Aminosäuren in wäßriger Lösung gerade am Neutralpunkt zu dieser Überzeugung geführt hatte[10]). Zweifellos spielt dieser Effekt viel häufiger eine Rolle, als man bis dahin vermutete, da die meisten Aldehyde infolge Autoxydation Säurespuren enthalten oder aber die Methylenkomponente selbst saure Eigenschaften besitzt (z. B. Malonsäure, Nitroverbindungen in der aci-Form)[8]).

Dieser Säure-Baseneffekt tritt überhaupt sehr allgemein bei Kondensationen auf[11]), so z. B. bei der Katalyse durch tertiäre Amine[11]), oder sogar bei der Bildung von Oximen, Semicarbazonen, Phenylhydrazonen usw.[12]).

Dennoch behaupten die sekundären Amine ihre Sonderstellung bei der Crotonaldehyd-Kondensation, wenngleich die Katalyse außerordentlich empfindlich ist. Nicht nur wirken die einzelnen

[5]) Vgl. z. B. die Zusammenfassung von J. W. Baker und E. Rothstein in G. M. Schwab „Handbuch d. Katalyse", S. 167, Wien 1940.
[6]) B. **63**, 2164 (1930), B. **64**, 1977 (1931).
[7]) Reichstein, Ammann u. Trivelli, Helv. **15**, 261 (1932).
[8]) Kuhn, Badstübner u. Grundmann, B. **69**, 98 (1936).
[9]) F. G. Fischer, Hultzsch u. Flaig, B. **70**, 370 (1937).
[10]) F. G. Fischer und Marschall, B. **64**, 2825 (1931).
[11]) Vgl. Fußnote 5, S. 178.
[12]) R. Fischer, Mikrochemie **13**, 123 (1933).

Amine und Säuren ganz unterschiedlich auf Geschwindigkeit und Verlauf der Reaktion[13]), sondern die Verwendung von Lösungsmitteln hat ebenfalls einen bedeutenden Einfluß[13])[14]). Dazu kommt, daß in allen Fällen nur ein teilweiser Umsatz erzielt wird, während gleichzeitig viele Nebenprodukte, vor allem dunkle Harze entstehen. Da Luftsauerstoff stets zu besonderer Verharzung führt, wird immer unter Kohlensäure oder Stickstoff gearbeitet. Trotzdem wird das Amin während der Reaktion irreversibel gebunden[9]), so daß man mit etwa 10% Katalysator arbeiten muß.

Immerhin gelang es mit Hilfe der neuen Erkenntnisse, Dodekapentaenal[9]) (IV), Hexadeka-heptaenal[15]) (V), ja sogar Polyenale mit 20 und 24 C-Atomen zu gewinnen[13]).

Auch alle diesbezüglichen Patente machen sich die Verwendung von Salzen schwacher Säuren von sekundären Aminen zunutze[16]). Um so auffälliger ist es, daß Bernhauer und Irrgang[17]) in Kenntnis der Kuhnschen Versuche die Notwendigkeit von Säure bestreiten und ausgedehnte Versuche mitteilen, die in Abwesenheit von Säure verlaufen sein sollen. Die linearen Polyenale treten unter ihren Bedingungen in den Hintergrund. Dafür können sie mehrere cyclische Aldehyde bzw. Vorstufen dazu, z. T. in guter Ausbeute, isolieren. Sie finden zusätzlich Dicrotonaldehyd (VI), Dihydro-o- und -p-toluylaldehyd (VII und VIII) neben Aldehyden, die ölige Säuren liefern, in je nach den Bedingungen stark wechselnden Mengen. Wenn auch zweifellos diese cyclischen Aldehyde in den Zwischenläufen der früher genannten Kondensationen auftreten, so machen sie doch hier einen wesentlichen Bestandteil der Kondensation aus. Auch unter diesen Bedingungen finden die genannten Autoren eine starke Abhängigkeit des Kondensationsverlaufes in bezug auf Gesamtausbeute und Anteil der einzelnen Aldehyde von der Natur des Amines. Dabei liefern diejenigen Amine (besonders Diäthylamin), die bei der Aminsalz-Katalyse schlechte Ausbeuten an linearen Polyenalen geben, unter den Bernhauerschen Bedingungen besonders viele cyclische Aldehyde.

Wenn man bedenkt, wie leicht durch Autoxydation Säurespuren in den Crotonaldehyd gelangen können, erscheint es zweifelhaft, ob Bernhauer wirklich säurefrei gearbeitet hat. Wahrscheinlich lag nur so wenig Säure vor, daß diese ihren beschleunigenden und offenbar auch lenkenden Einfluß[18]) nicht voll entfalten konnte.

---

[13]) R. Kuhn und Grundmann, B. **71**, 2274 (1938). — W. Langenbeck u. M. Meißner, unveröffentlichte Versuche.

[14]) Du Mont und Fleischhauer, B. **71**, 1958 (1938).

[15]) R. Kuhn, Grundmann und Trischmann, H. **248** (1937).

[16]) I. G. Farbenindustrie. F. P. 932072, C. **39**, I, 2677; E. P. 507204, C. **39**, II, 4087; DRP 725275, C **43**, I, 1615; Celanese Corp. America A. P. 2408127; C. **47**, 413.

[17]) A. **525**, 43 (1936).

[18]) Langenbeck, Chemikerzeitung **62**, 495 (1938).

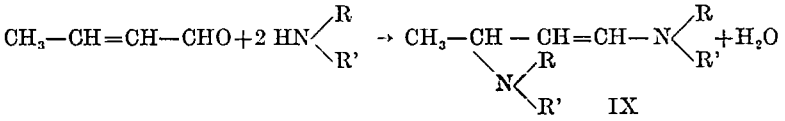
Diese Unklarheiten bewogen uns dazu, die Frage neu aufzunehmen und führten zu folgender Problemstellung:

Es war zu prüfen, ob bei strengem Ausschluß von Säure die Kondensation tatsächlich unterbleibt und ob sich dann bei entsprechend hoher Temperatur doch eine Reaktion erzwingen läßt. Wenn dies der Fall ist, so muß man die Kondensation in Abhängigkeit von den bereits bekannten Faktoren untersuchen. Unter diesen eindeutigen Bedingungen läßt sich ein näherer Aufschluß über den Chemismus der Kondensation erwarten, insbesondere darüber, ob die Bildung der linearen und cyclischen Polyenale auf dem gleichen Wege erfolgt oder nicht.

Kondensation des Crotonaldehyds unter Säureausschluß

1. Überblick

Das Ausbleiben der Kondensation bei Abwesenheit von Säure ist nicht gleichbedeutend mit einer Indifferenz des Amins gegenüber Crotonaldehyd. Spricht schon das Aufzischen und die beträchtliche Wärmeentwicklung beim Eintropfen des Amins in den säurefreien Aldehyd für eine heftige Reaktion, so zeigen vor allem die Untersuchungen von Mannich[19]), daß Crotonaldehyd bereits in der Kälte mit sekundären Aminen rasch zu definierten Verbindungen reagiert, und zwar nach der Gleichung



IX

Wenn diese Bis-(dialkylamino)-butene-1,3 (IX) auch nicht ohne weiteres mit den anfangs bei der katalytischen Kondensation entstehenden Verbindungen verglichen werden dürfen, da sie durch Zusatz von Crotonaldehyd zu überschüssigem Amin entstehen, so zwingen sie doch zu der Annahme, daß bei der Kuhnschen Versuchsanordnung eine hauptvalenzmäßige Crotonaldehyd-Aminverbindung entsteht, aus der erst die Säure das Amin regeneriert und damit den katalytischen Charakter der Kondensation bewirkt.

Es lag nun die Frage nahe, ob nicht durch Temperatursteigerung bei Abwesenheit von Säure die Abspaltung des Amins aus dem primär entstehenden Stoff und damit die katalytische Kondensation selbst erzwungen werden kann, und ob nicht bei Bernhauer und

[19]) Mannich, Handke und Roth, B. 69, 2112 (1936).

Irrgang[17]) diese Bedingungen vorgelegen haben. Die experimentelle Verfolgung dieses Problems führte zu überraschenden Ergebnissen[20]).

Fügt man zu Crotonaldehyd, der über eine Kolonne im geschlossenen System unter reinstem Stickstoff in ein Bombenrohr destilliert worden war, ein sekundäres Amin, z. B. Piperidin, im Verhältnis 100:1, so beobachtet man in dem abgeschmolzenen Rohr auch bei tagelangem Stehen bei Raumtemperatur bis auf eine ganz schwache, grünlich-gelbe Verfärbung keinerlei Veränderung. Erwärmt man aber das Rohr auf 130—150°, so setzt bald nach Erreichen dieser Temperatur unter starker Kontraktion eine exotherme Reaktion ein. Schließlich verwandelt sich der ganze Rohrinhalt in ein gelbes bis orangerotes dickes Öl, auf dem eine hellgrüngelbe, alkalisch reagierende Wasserschicht schwimmt[21]).

In den anfallenden dicken Ölen ist der Geruch nach Crotonaldehyd völlig verschwunden und hat dem stechend scharfen der höheren Kondensationsprodukte Platz gemacht, dem sich noch ein traniger Geruch überlagert.

Schon dieser Befund zeigt, daß unter diesen extremen Bedingungen eine neue Reaktionsweise auftritt, deren wichtigste Kennzeichen die folgenden sind:

a) Der Crotonaldehyd wird quantitativ umgesetzt. Dieser Befund ist überraschend, denn nach den bisher bekannten Kondensationsverfahren mit Salzen sekundärer Amine, z. B. Piperidinacetat[8])[9])[15])[16]) und angeblich säurefreien Aminen[17])[21]), bleibt stets unverbrauchter Crotonaldehyd zurück.

b) Die Kondensate sind kompliziert zusammengesetzt und enthalten nur wenig niedermolekulare Bestandteile. Sie bestehen aus cyclischen und verzweigten Aldehyden und sind frei von linearen Polyenalen.

c) Die helle Farbe der Kondensate ist besonders auffällig, denn bei den bekannten Kondensationen verfärben die entstehenden hochmolekularen Polyenale, vor allem aber aminhaltige Harze das Reaktionsgut rasch nach einem tiefen Rotbraun.

d) Schon 1 Mol% sekundäres Amin und noch weniger bewirken quantitativen Umsatz, während sonst der Katalysator leicht irreversibel gebunden wird, so daß bedeutend höhere Mengen eingesetzt werden müssen[9]). Dieses Verhalten verursacht dort z. T. den unvollständigen Crotonaldehydverbrauch.

---

[20]) Die grundlegenden Beobachtungen über den hier beschriebenen Kondensationstyp wurden schon bei der Dissertation, Dresden 1943, gemacht und am 1. 12. 1942 zum Patent angemeldet. Erfinder: W. Langenbeck, S. Hünig, J. Plagge. Da noch keine Veröffentlichung dieser Arbeiten vorliegt, ist es notwendig, einen Teil der Ergebnisse und Versuche hier zu beschreiben.

[21]) S. Hünig, Diss. Dresden 1943.

e) Zum Start und zum Ablauf der Reaktion werden hier 130—150° benötigt, während sonst die Kondensation bereits bei Raumtemperatur einsetzt und höchstens bei Wasserbadtemperatur zu Ende geführt wird.

Das Ausbleiben der Kondensation bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Säure bestätigt also die Beobachtung Kuhns[8]), während die quantitative Reaktion bei erhöhter Temperatur die Existenz eines säurefrei spaltbaren Amin-Aldehyd-Zwischenstoffes sehr wahrscheinlich macht. Außerdem läßt der neuartige Reaktionsverlauf erkennen, daß es Bernhauer und Irrgang[17]) nicht gelang, Säure vollständig auszuschließen. Mit wirklich säurefreiem Crotonaldehyd verläuft die Kondensation stets gleichartig, unabhängig von den einzelnen Lieferungen in Gegensatz zu den Angaben von Grundmann[22]) für die Darstellung des Dihydro-o-toluylaldehyds. Die Gleichmäßigkeit des Kondensationsverlaufes ist umgekehrt ein Zeichen für die Reinheit des Crotonaldehyds.

Auf Grund dieses Verhaltens schien es ratsam, die Auftrennung des Kondensates zunächst zurückzustellen und den Verlauf der Kondensation und seine Beeinflussung durch physikalische und chemische Faktoren zu studieren. Man konnte so Hinweise auf den Chemismus der Reaktion erwarten und gleichzeitig Bedingungen ausfindig machen, unter denen bestimmte Reaktionsprodukte vorwiegend gebildet werden, so daß die präparative Aufarbeitung und Identifizierung dieser Stoffe ermöglicht wird.

2. Der Verlauf der katalytischen Kondensation

a) Allgemeiner Verlauf

Unter den extremen Reaktionsbedingungen und wegen der Luftempfindlichkeit des Systems kam vor allem eine dilatometrische Verfolgung der Kondensation in Frage. Diese ließ sich hier besonders leicht durchführen, da das Volumen während der Reaktion um rund 27% abnimmt. Die im folgenden beschriebenen Versuche wurden in einem mit Millimeterteilung versehenen Bombenrohr durchgeführt, das in einem Siedebad auf konstante Temperatur geheizt wurde. Abb. 1 zeigt den Kondensationsverlauf von 0,4 Mol Crotonaldehyd mit 0,004 Mol Diäthylamin bei 152°. Der Verlauf ist höchst überraschend: Während sogleich nach Erreichen der Badtemperatur die Kondensation mit fast gleichbleibender, mäßiger Geschwindigkeit einsetzt, folgt bald eine zweite Phase mit ständig wachsender Reaktionsgeschwindigkeit, die bald einen explosionsartigen Charakter annimmt, wobei der Rohrinhalt heftig aufsiedet.

[22]) B. 81, 513 (1948).

Schließlich klingt die Reaktion rasch ab und kommt bald völlig zum Stillstand, wie die Kurve zeigt. Ja selbst nach 10 Stunden hat sich der Rohrinhalt nur noch sehr wenig und schließlich gar nicht weiter kontrahiert.

Auf dem Kurvenbild ist lediglich die abgelesene Kontraktion gegen die Zeit aufgetragen. Es ist nicht ohne weiteres gerechtfertigt, anzunehmen, daß der prozentuale Umsatz parallel mit der Kontraktion verläuft, wenngleich natürlich Beginn und Ende der Kontraktion mit 0 und 100% Umsatz zusammenfallen. Die Tatsache jedoch, daß, wie weiter unten noch gezeigt werden wird, ganz verschiedenartige Reaktions-, d. h. Kontraktionsverläufe erzielt werden können, deutet darauf hin, daß Mischungskontraktionen zwischen Crotonaldehyd, Wasser und den entstehenden Kondensationsprodukten höchstens eine untergeordnete Rolle spielen.

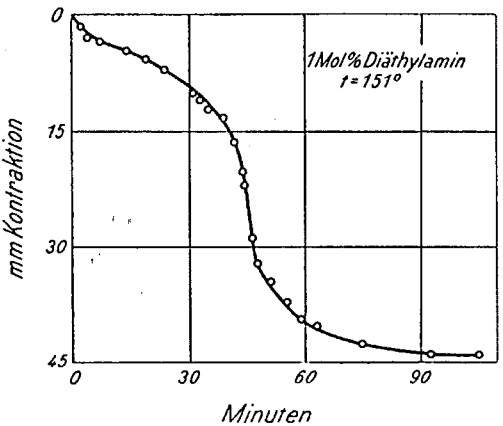


Fig. 1

Typischer Verlauf der Kondensation von säurefreiem Crotonaldehyd. Katalysator Diäthylamin.

Da bei der Reaktion Wärme frei wird, wie sich an dem Aufsieden des Rohrinhaltes während der Hauptbeschleunigung und dem Hochtreiben der Kondensationszone des Siedebades zu erkennen gibt, liegt die Vermutung nahe, daß dem abnormen Reaktionsverlauf eine Wärmeexplosion zugrunde liegt.

Aus diesem Grunde wurde die Abhängigkeit der Kondensationsgeschwindigkeit von der Temperatur und der Aminkonzentration untersucht, denn es war zu erwarten, daß unter milderen Bedingungen eine Wärmeexplosion durch den Temperaturausgleich mit dem Siededampf unterbunden werden kann.

b) *Temperaturabhängigkeit des Kondensationsverlaufes*

Die Kondensation mit 1 Mol% Diäthylamin bei 108, 128 und 151° (gemessene Dampftemperatur von siedendem Toluol, Chlor- und Brombenzol; die Siedepunkte sind durch Feuchtigkeit stets erniedrigt) nimmt einen grundsätzlich gleichen Verlauf, wie Fig. 2 zeigt. Selbst bei 108° tritt der charakteristisch s-förmige Kurvenverlauf noch auf, obwohl die Kondensation erst nach 19 Stunden beendet ist. Da für das beschleunigte Stadium selbst etwa 5 Stunden (Kurve 3) benötigt werden, scheidet eine RG-Erhöhung infolge freiwerdender Reaktionswärme aus, vielmehr beweist dieses Verhalten,

daß die Selbstbeschleunigung im Chemismus der Kondensation begründet liegt.

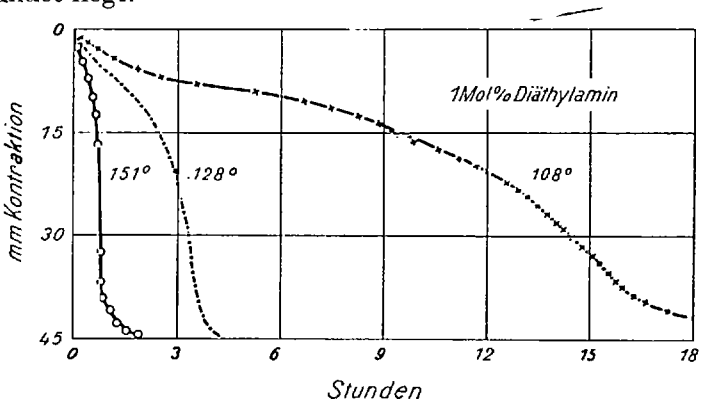


Fig. 2. Abhängigkeit der Kondensationsgeschwindigkeit von säurefreiem Crotonaldehyd von der Temperatur. Katalysator: 1 Mol% Diäthylamin.

Die Kontraktion ist bei der Kondensation bei 108° etwas geringer als bei den beiden anderen. Diese Erscheinung haben wir auch unter anderen Bedingungen, die eine andere RG nach sich ziehen, beobachtet. Wir halten es nicht für wahrscheinlich, daß hier grundsätzliche Unterschiede in der Zusammensetzung des Kondensates vorliegen. Um die Grenzen der Genauigkeit unserer Methode zu zeigen, haben wir daher die direkt beobachteten Kontraktionen aufgetragen und nicht die Gesamtkontraktion gleich 100 gesetzt. Dadurch erkennt man auch, inwieweit alle Reaktionen bis zum gleichen Endpunkt verlaufen.

Die bei der Reaktion auftretenden Verfärbungen hängen eng mit der Temperatur zusammen. Während das bei 108° hergestellte Kondensat ein reines, helles Gelb zeigt, färbt sich der Rohrinhalt bei 128° tiefer gelb und bei 151° schließlich orangerot. Dies ist eine Folge der Reaktionsgeschwindigkeit, vor allem im beschleunigten Stadium, denn auch bei gleicher Temperatur verfärben sich die langsamer ablaufenden Ansätze viel weniger als die heftig reagierenden. Offenbar im Zusammenhang damit ist die Ausscheidung von Wassertröpfchen bei rascher Kondensation schon bei niedrigeren Kontraktionswerten zu beobachten als bei langsamer.

Der Temperaturkoeffizient der RG entspricht auch hier der allgemeinen Erfahrung, daß Temperatursteigerung um 10° die RG um etwa das Doppelte erhöht. Der eigentümliche Reaktionsverlauf läßt eine genaue Berechnung der Aktivierungsenergie nicht zu (vgl. jedoch weiter unten).

c) *Abhängigkeit von der Aminkonzentration*

Die Untersuchung der Kondensation mit Diäthyl- und Di-n-propylamin bei 128° liefert den gleichen Hinweis auf die inneren Gründe für den merkwürdigen Reaktionsverlauf wie die Tempe-

raturabhängigkeit. Auch hier verlaufen alle Kurven grundsätzlich gleichartig (Fig. 3). Auch hier zeigt die Umsatzkurve bei niedriger Konzentration (Fig. 3, Kurve 3, 4, 5) nicht nur einen langsameren Verlauf an, sondern sie fällt auch in der beschleunigten Phase weniger ab als bei höherer Konzentration, ganz analog dem Verhalten bei niederer und höherer Temperatur (Fig. 2). Darüber hinaus lassen Kurve 4 und 5 alle Phasen der Reaktion, wie sie für die hier beschriebene Kondensation charakteristisch sind, besonders deutlich erkennen. Die Reaktion setzt zunächst mit einer Geschwindigkeit ein, wie sie mono- bis trimolekularen Reaktionen entspricht. Dann schließt sich eine Zeit konstanten Umsatzes an, die je nach den Bedingungen verschieden lang ist. Schließlich wechselt die Reaktion in ein Stadium dauernder Beschleunigung hinüber, das bei ohnehin rasch laufenden Versuchen — offenbar unterstützt durch die freiwerdende Wärme — fast explosionsartig ablaufen kann, um infolge von Substanzaufzehrung dann rasch abzuklingen. Der Ablauf des beschleunigten Stadiums hängt dabei von der anfänglichen RG ab.

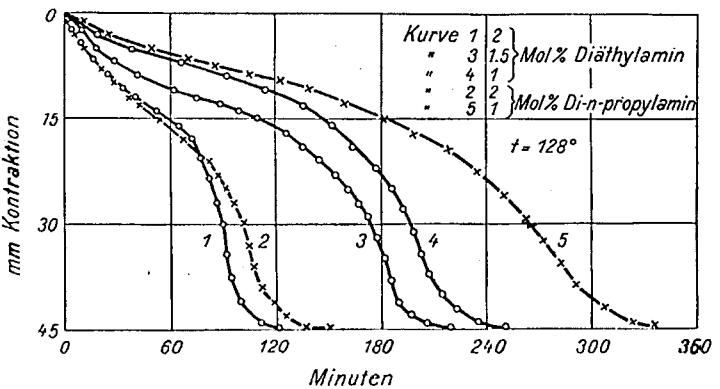


Fig. 3. Abhängigkeit der Kondensationsgeschwindigkeit von der Katalysator-Konzentration. t = 128°.

Verdoppelung der Katalysator-Konzentration von 1 auf 2 Mol% setzt die Kondensationszeit sowohl beim Diäthylamin (Kurve 1 und 4) als auch beim Di-n-propylamin (Kurve 2 und 5) auf mehr als die Hälfte herab. 1,5 Mol% Diäthylamin verrückt den Wendepunkt der Umsatzkurve nur wenig nach kürzeren Zeiten (Kurve 3).

Nach Ausschluß der Wärmeexplosion als Ursache für den Kondensationsverlauf deuten die S-förmigen Kurven auf eine Autokatalyse hin, für die sie typisch sind. D. h. es müßte eine einheitliche Reaktion ablaufen, die durch einen während der Reaktion an Menge zunehmenden Stoff vermittelt wird. Da die Kondensation

ohne Aminzusatz überhaupt nicht in Gang kommt, muß das Amin maßgeblich an der Bildung des Autokatalysators beteiligt sein. Deshalb sollte die Struktur des Amins einen starken Einfluß auf den Verlauf der Reaktion haben.

d) *Abhängigkeit von der Natur des Amins*

Tatsächlich ergab die Untersuchung der Kondensation bei 128° mit 2 Mol% Katalysator die unterschiedlichsten Reaktionsverläufe, wie aus Fig. 4 und 5 zu ersehen ist.

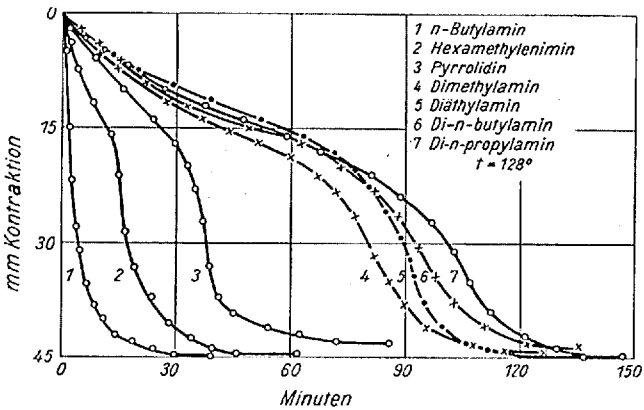


Fig. 4. Abhängigkeit der Kondensationsgeschwindigkeit von der Natur des Amins. 2 Mol% Katalysator. t = 128°.

Die einfachen sekundären aliphatischen Amine verhalten sich alle sehr ähnlich: Dimethyl-, Diäthyl-, Di-n-propyl- und Di-n-butylamin bewirken fast den gleichen Reaktionsverlauf (Fig. 4, Kurve 4, 5, 6 und 7).

Ganz merkwürdige Unterschiede treten bei den cyclischen Aminen auf. Während mit Pyrrolidin nach 85 Minuten die Kondensation beendet ist, benötigt Piperidin 360 Minuten, Hexamethylenimin dagegen nur 45 Minuten! (Fig. 4 und 5).

Eine stichhaltige Erklärung für diese Sprünge in der Reaktionsfähigkeit ist schwer zu finden. Die Annahme, daß es sich um eine Verunreinigung der Amine handeln müsse, zumal sich die Ansätze, die hernach einen raschen Ablauf zeigen, bei Zugabe des Amins entweder sofort oder nach wenigen Minuten mehr oder weniger intensiv hell-grünlichgelb bis reingelb färben, hat sich nicht bestätigt. Alle Amine waren vorher zum Teil mehrfach über Kaliumhydroxyd und Zinnchlorür zur Entfernung von Peroxyden und Metallspuren über eine kleine Kolonne destilliert worden. Nur die völlig konstant übergehenden Fraktionen wurden benutzt. Außerdem ließen sich die Reaktionsabläufe gut reproduzieren, und die mit überschüssigem Amin durch Eindunsten mit Pikrinsäure hergestellten Pikrate zeigten ohne Umkristallisation sofort den zu erwartenden Schmelzpunkt.

Am langsamsten von allen untersuchten sekundären Aminen reagiert Morpholin. Erst nach 15 Stunden ist der völlige Umsatz vollzogen. Genau wie bei dem sehr ähnlich wirkenden Dibenzylamin zeigt das Kondensat eine helle, honiggelbe Farbe (Fig. 5).

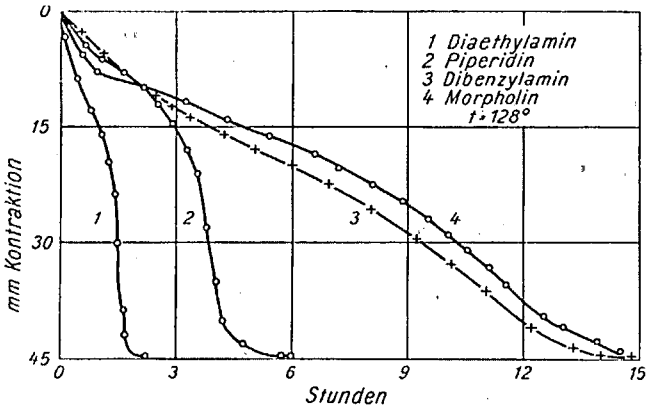


Fig. 5. Abhängigkeit der Kondensationsgeschwindigkeit von der Natur des Amins. 2 Mol% Katalysator. t = 128°.

Aufschlußreich war die Prüfung von n-Butyl-, n-Dibutyl- und n-Tributylamin als Beispiele für ein primäres, sekundäres und tertiäres Amin. Während Dibutylamin den schon oben geschilderten Reaktionsverlauf bewirkt, tritt mit n-Butylamin eine fast explosionsartige Kondensation ein. Unter starker Wasserabscheidung und Verharzung entsteht ein dicker, schwarzbrauner Sirup. Auffälligerweise bleibt hier der Ansatz nach Zugabe des Amins in der Kälte, ja selbst beim Anheizen bis zum Einsetzen der Kontraktion völlig farblos (Fig. 4).

Wie zu erwarten war, wirkt Tributylamin auch bei stundenlangem Erhitzen nicht kondensierend. Allerdings trifft dies nur zu, wenn es von jeder Spur sekundären Amins frei ist. Damit ist der Beweis erbracht, daß die Kondensation nicht durch eine bloße Basenwirkung der Amine hervorgerufen wird, sondern über hauptvalenzmäßige Zwischenverbindungen laufen muß, wobei im Falle des primären Amins der überzählige Wasserstoff offenbar leicht zu Verharzungsreaktionen führt.

Bernhauer und Irrgang[17]) geben an, daß Methylamin starke Verharzung bewirkt und Trimethylamin nur eine geringfügige Kondensation verursacht.

Auch die unterschiedliche Wirkung der sekundären Amine läßt sich als Folge einer unterschiedlichen Bildungs- bzw. Spaltungsgeschwindigkeit der Zwischenstoffe verstehen.

Das verschiedenartige Verhalten der genannten Amine verträgt sich sehr gut mit der Vorstellung einer Autokatalyse: Alle Kurven zeigen den dafür charakteristischen S-förmigen Verlauf; lediglich die extrem langsamen Kondensationen mit Dibenzylamin und Morpholin laufen schon fast mit konstantem Umwandlungsverhältnis ab.

Letzteres wäre grundsätzlich zu erwarten gewesen. Da, wie Mannich[19]) gezeigt hat, aus Crotonaldehyd und sekundären Aminen bereits in der Kälte Verbindungen entstehen, so sollte auch hier ein Zwischenstoff vorliegen. Die Regenerierung des Amins aus diesem sollte der geschwindigkeitsbestimmende Schritt sein, der bei reiner Elimination infolge der konstanten Zwischenstoff-Konzentration fast bis zum Ende mit gleicher Geschwindigkeit ablaufen müßte. In Wirklichkeit wird dieser Grenzfall nie erreicht; vielmehr muß man fragen, welche Verbindung die Beschleunigung bewirkt. Hier ist vor allem an das entstehende Wasser zu denken, das in den meisten Fällen bis zum Schluß gelöst bleibt. Bei heftig verlaufender Kondensation oder bei weiterem Erhitzen des crotonaldehydfrei gewordenen Reaktionsgutes scheidet es sich jedoch in einer oben schwimmenden Schicht ab, da in diesen Fällen die Kondensationsprodukte höhermolekular (viskoser) werden und weniger Wasser lösen.

In der Tat bewirkt nun der geringe Wassergehalt von 1%, wie ihn Crotonaldehyd vom Siedepunkt 99—100° aufweist, eine deutliche Beschleunigung der RG. Bei dem Standardansatz mit 1 Mol% Diäthylamin bei 151° (vgl. Fig. 1) wird so der Wendepunkt der Kontraktionskurve bereits nach 50 Minuten erreicht, während 80 Minuten gebraucht werden, wenn der Crotonaldehyd den richtigen Siedepunkt von 101° zeigt, wobei er höchstens 0,2% Wasser enthält. Um reproduzierbare Abläufe zu erhalten, muß man gerade in diesem Punkt auf gleichmäßiges Arbeiten achten.

Wenn die zunehmende Wasserbildung wirklich für die steile Reaktionsphase verantwortlich ist, sollte man erwarten, daß bei Zusatz einer genügenden Wassermenge zum Reaktionsgemisch die S-Kurve völlig verschwindet und einem normalen bimolekularen Ablauf von hoher Geschwindigkeit Platz macht. Das schien zunächst nicht der Fall zu sein. Denn selbst wenn am Anfang Wasser und Crotonaldehyd im Molverhältnis 1:4 vorliegen, was sonst dem Wassergehalt nach etwa 80% Umsatz (also schon am Ende des steilsten Kurventeils) entspricht, erhält man trotzdem eine S-Kurve. Zwar ist die Anfangsgeschwindigkeit größer, wie nach dem oben Gesagten zu erwarten ist, so daß der steile Kurventeil rund 10 Minuten früher erreicht wird als mit 1% Wassergehalt, aber die anfängliche Kurve gleitet auch hier bei fast dem gleichen Kontraktionswert in den beschleunigten Teil ab wie ohne Wasserzusatz.

Nun ist aber zu bedenken, daß dem Wassergehalt bei 80% Umsatz ja nicht mehr die eingesetzte Menge Crotonaldehyd, sondern nur noch rund $^1/_4$ davon gegenübersteht, so daß das Molverhältnis Crotonaldehyd: Wasser etwa 1:1 wird. Bei diesem Verhältnis läßt sich Wasser schon fast als Lösungsmittel betrachten.

e) *Der Einfluß von Lösungsmitteln*

Bei einer Kondensation mit hohem Wassergehalt (2 Mol Wasser auf 1 Mol Crotonaldehyd) verschwindet nun in der Tat die S-förmige Zeitumsatzkurve völlig (Fig. 6). Obwohl wegen befürchteter Ex-

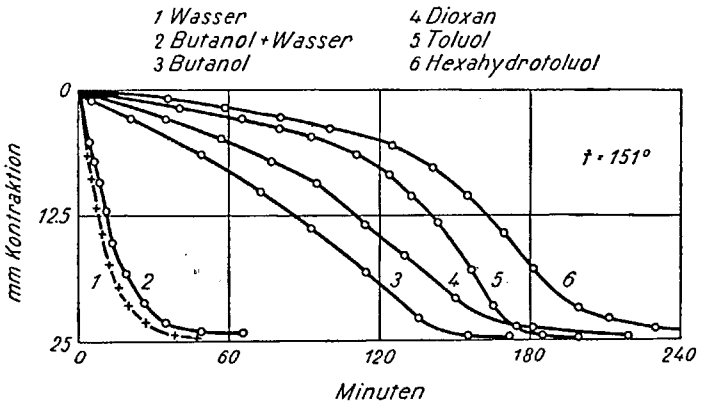


Fig. 6. Einfluß von Lösungsmitteln auf die Kondensation.

plosion des Bombenrohres nur 1 Mol% Diäthylamin im Gegensatz zu 2 Mol% bei den übrigen Versuchen mit Lösungsmitteln verwendet wurde, setzte die Reaktion schon vor Erreichen der Badtemperatur von 151° ein, so daß die ersten Werte extrapoliert werden mußten, und lief dann mit großer Geschwindigkeit ab. Bereits nach 40 Min. kontrahierte sich die Mischung nicht mehr.

Innerhalb der Ablesefehler sind die Halbwertzeiten von jedem Meßpunkt aus konstant. Die Reaktion läuft eindeutig nach der ersten Ordnung ab (Fig. 7).

Ein ganz analoges kinetisches Verhalten findet Bell[23]) bei der durch Hydroxylionen katalysierten Aldolisierung des Azetaldehyds.

Die katalytische Wirkung des Wassers war nicht zu erwarten; denn bei der Kondensation mit Salzen sekundärer Amine, die im wesentlichen zu linearen Polyenalen führt, wirkt Wasser stark hemmend, wie eigene Versuche zeigten. Ja, es scheint sogar, als wäre das Wasser dafür verantwortlich, daß in diesem Falle die Kondensation bei weitem nicht zu Ende läuft. Deshalb wird im E. P. 507204 die laufende Entfernung des entstehenden Wassers durch azeotrope Destillation[16]) geschützt.

[23]) Soc. **1937**, 1637.

Da die geringe Konzentration des Amins über den ganzen Kondensationszeitraum praktisch konstant bleibt, kann dieses unter den vorliegenden Bedingungen nicht mehr am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt sein, vielmehr kann die Reaktionsgeschwindigkeit nur von der Konzentration des Crotonaldehyds abhängen:

$$RG \sim [\text{Crotonaldehyd}].$$

Das Wasser, welches den raschen Ablauf erst bewirkt hat, erscheint nicht mit in der Geschwindigkeitsgleichung. Die Reaktionsordnung ist also pseudomonomolekular. Damit schließt sich der Charakter der Umsetzung an das klassische Beispiel Wilhelmys, die Rohrzuckerinversion, an, nur tritt an Stelle der Hydrolyse Kondensation unter Wasserabspaltung.

Der Kondensation des Crotonaldehyds entspricht die Spaltung des Rohrzuckers, der katalytischen Wirkung des Amins die der Protonen, während die Wasserkonzentration in beiden Fällen genügend hoch ist, um die RG nicht mehr zu beeinflussen.

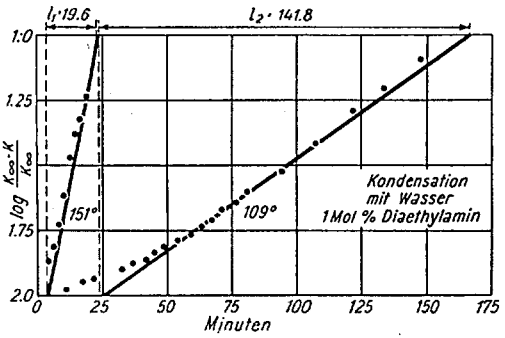


Fig. 7. Logarithmische Kontraktionskurve. Ansatz bei 1. t = 151°: 0,3 Mol Crotonaldehyd; 0,003 Mol Diäthylamin; 10 ml Wasser. 2. t = 109°, wie 1., aber 5,3 ml Wasser. Nach 58 Min. Wasserausscheidung, k-Werte werden konstant.

Während nun bei der Inversion der Saccharose der Angriffspunkt des Wassers genau festliegt, ist er in unserem Falle viel schwieriger zu bestimmen. Da die Reaktion selbst unter Wasserbildung verläuft, kann das Wasser keinesfalls bei der Verknüpfung zweier Crotonaldehyd-Moleküle mitwirken, vielmehr muß ihm die Aufgabe zufallen, aus einem aminhaltigen Zwischenstoff das sekundäre Amin hydrolytisch zu regenerieren. Dieser Zwischenstoff muß offenbar ein solcher sein, der schon in irgendeiner Weise mit einem Molekül Crotonaldehyd reagiert hat. Denn wäre dies nicht der Fall, so würde durch das Wasser Crotonaldehyd oder Aldol zurückgebildet; beide Reaktionen würden aber der tatsächlich beobachteten Kondensation zuwiderlaufen, anstatt sie zu beschleunigen. Aus der Kinetik kann man natürlich nicht auf die Struktur der Zwischenstoffe schließen, sondern nur angeben, daß diese in der folgenden, allgemeinen Weise hintereinandergeschaltet sein müssen.

$$\text{A. Crotonaldehyd} + \text{Amin} \xrightarrow{k_1} \text{Zwischenstoff 1.}$$

$$\text{B. Zwischenstoff 1} + \text{Crotonaldehyd} \xrightarrow{k_2} \text{Zwischenstoff 2.}$$

$$\text{C. Zwischenstoff 2} \xrightarrow{k_3} \text{Kondensat} + \text{Amin.}$$

Die katalytische Wirkung des Wassers kann nach dem oben Gesagten nur in Reaktion C auftreten. Auf welcher Reaktionsstufe Wasser durch Kondensation gebildet wird, ist aus den Gleichungen nicht abzulesen.

Die Reaktion A verläuft auf jeden Fall sehr rasch, wie die heftige Reaktion von sekundärem Amin mit Crotonaldehyd in der Kälte beweist[3]). Ist viel Wasser zugegen, so verläuft auch C sehr rasch. Damit ist

$$k_2 < k_1,\ k_3$$

und somit Reaktion B geschwindigkeitsbestimmend. Infolge der sich rasch einstellenden, gleichbleibenden Konzentration des Zwischenstoffes 1 („laufendes Gleichgewicht", „Arrheniusscher Zwischenstoff")[21]) läuft die Gesamtreaktion pseudomonomolekular ab.

Höchst auffällig ist nun das Verhalten anderer Lösungsmittel, vor allem das von Toluol und Hexahydrotoluol (Fig. 6): Die Reaktion wird zunächst sehr stark gebremst und kommt erst allmählich mit immer stärker werdender Beschleunigung in Gang. Wir deuten dieses Verhalten so, daß die Zwischenstoffe, vor allem 2, vorwiegend von dem hydrophoben Lösungsmittel solvatisiert werden, während schon vorhandenes oder entstehendes Wasser bei den vorliegenden geringen Mengen von dem äußerst hygroskopischen Crotonaldehyd gebunden wird. (Crotonaldehyd entwässert bei der Destillation glatt kristallwasserhaltiges Natriumsulfat und Natriumcarbonat).

Damit wird zunächst eine katalytische Wirkung des Wassers zunichte gemacht, so daß Reaktion C nun zur geschwindigkeitsbestimmenden wird, d. h.

$$k_3 < k_1,\ k_2.$$

Da unter diesen Bedingungen die Konzentration des Zwischenstoffes 2 praktisch über den gesamten Reaktionsbereich konstant ist, ergibt sich daraus ein ebenfalls konstant bleibendes Umwandlungsverhältnis, d. h. eine Reaktion nullter Ordnung.

Dies ist zugleich ein Beispiel dafür, daß Reaktionen nullter Ordnung auch im homogenen System ablaufen können, während man im allgemeinen in den Lehrbüchern angegeben findet, daß dieser Reaktionstyp auf heterogene Systeme beschränkt ist[25]). Wird dort die Reaktion nullter Ordnung durch die konstant bleibende Größe und Beschaffenheit der Oberfläche, an der die Umsetzung stattfindet, hervorgerufen, so tritt sie hier — im Grenzfalle — infolge der konstant bleibenden Konzentration des langlebigsten Zwischenstoffes auf.

Die Betrachtung der Umsatzkurven mit Toluol und Hexahydrotoluol als Lösungsmittel zeigt nun, daß nur im Anfang die Kondensation nach diesem Zeitgesetz abläuft, das entstehende Wasser also schon bald eingreift. Die beobachteten Unterschiede der beiden Lösungsmittel sind sicherlich nicht real, sondern durch winzige Unterschiede im Wassergehalt des Ansatzes bedingt, die sich natürlich bald auf das Einsetzen der Beschleunigung auswirken.

[24]) Vgl. A. Skrabal, Z. Elektrochemie 40, 235 (1934): Mh. Chem. 51, 93 (1929); Handbuch d. Katalyse, 2. Band (1940), S. 5, 8.

[25]) J. Eggert, Lehrbuch d. Physikalischen Chemie (5. Aufl.) (1941), S. 586; W. Hückel, Theoret. Grdlg. d. Org. Chemie, 6. Aufl. (1949), Band 1, S. 549.

Butanol nimmt eine Mittelstellung ein. Es beschleunigt gegenüber den Kohlenwasserstoffen die Reaktion von Anfang an erheblich und vermag den Einfluß des entstehenden Wassers fast ganz auszuschließen, so daß hier die Selbstbeschleunigung weitgehend ausbleibt. Der Kurvenverlauf verwirklicht annähernd die erwartete Reaktion nullter Ordnung; C) ist also hier von Anfang bis Ende im wesentlichen zeitbestimmend. Ein Blick auf die weiter oben diskutierten Kurven zeigt, daß infolge niedrigerer Temperatur oder geringerer Aminkonzentration, vor allem aber infolge der Natur des Amins (Morpholin, Dibenzylamin) langsam verlaufende Reaktionen sich am weitesten diesem Zeitgesetz nähern. Besteht das Lösungsmittel aus $^2/_3$ Butanol und $^1/_3$ Wasser, so läuft die Kondensation sehr rasch und glatt als Reaktion erster Ordnung ab (Fig. 6). Die Wirkung des Wassers ist völlig in den Vordergrund gerückt, die Kondensation verläuft fast ebenso schnell wie im reinen Crotonaldehyd-Wasser-Gemisch.

Die größere Reaktionsgeschwindigkeit mit Butanol als Lösungsmittel gegenüber den beiden Kohlenwasserstoffen hängt hauptsächlich mit dem hydrophilen bzw. hydrophoben Charakter dieser Solventien zusammen und überdeckt den Einfluß der DK. Dies geht deutlich aus dem Verhalten von Dioxan hervor, das trotz seiner niedrigen DK fast die gleiche Wirkung entfaltet wie Butanol (Fig. 6). Immerhin dürfte das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe im Butanol wichtig sein, die dann im Wasser dessen ausgeprägte Wirksamkeit hervorruft.

Wird $^1/_3$ des Dioxans durch Wasser ersetzt, so resultiert der gleiche Verlauf wie im Butanol-Wasser-Gemisch.

	Hexahydrotoluol	Toluol	Dioxan	Butanol
DK	2,1	2,3	3,0	19,2

Kondensiert man mit Wasserzusatz bei 109°, so verläuft auch da die Reaktion nach erster Ordnung, wenn auch die RG-Konstante etwas stärkeren Änderungen unterworfen ist, da der Crotonaldehyd bei dieser Temperatur weniger Wasser aufnimmt als bei 151°. Da also in beiden Fällen ein einheitlicher Reaktionstyp vorliegt, läßt sich über die Gleichung[26])

$$Q = R \cdot \frac{T_1 \cdot T_2}{T_2 - T_1} \ln \frac{k_1}{k_2}$$

die Aktivierungsenergie berechnen.

Man kann den Wert graphisch ermitteln, da

$$k_1/k_2 = \operatorname{tg} \beta_2 / \operatorname{tg} \beta_1 = l_2/l_1$$

ist (vgl. Fig. 7). Für $l_1 = 19{,}6$ mm und $l_2 = 141{,}8$ mm erhält man

$$Q = \frac{1{,}987 \cdot 424 \cdot 382}{424 - 382} \cdot \ln \frac{141{,}8}{19{,}6}$$

$$Q = 15{,}15 \text{ Kcal.}$$

Mit dem Temperaturkoeffizienten 1,72 für 10° und der ihm entsprechenden Aktivierungsenergie von 15 Kcal fügt sich die Kondensation völlig in die bekannten Regeln ein. Leider ist die Auswahl an

[26]) Vgl. W. Hückel, Theoret. Grdlg. d. Org. Chemie, Band 2, S. 230. Leipzig 1931.

Lösungsmitteln sehr beschränkt. Denn einerseits dürfen sie wegen Explosionsgefahr des Bombenrohres keinen zu hohen Dampfdruck haben, und andererseits müssen sie mit Sicherheit gegen Crotonaldehyd und das Amin indifferent sein. Dies ist z. B. bei Säuren, Estern und Ketonen nicht der Fall.

Die beschriebenen Zusammenhänge lassen nun die Kinetik der anfangs in Fig. 1 gezeigten Kondensation des lösungsmittelfreien Crotonaldehyds gut verstehen: Der S-förmige Kurvenverlauf kommt dadurch zustande, daß die Reaktion unter Zeitgesetzwechsel abläuft. Dabei kann man drei Phasen unterscheiden.

Nach einem kurzen Anlauf, in dem sich das gesamte Amin in dem relativ stabilen Zwischenstoff 2 festläuft, setzt sich dieser in der ersten Phase in einer Reaktion nullter Ordnung nach C um. Durch das entstehende Wasser folgt nun eine Phase dauernder Selbstbeschleunigung. Hier wird durch die Bildung von Wasser und den Verbrauch von Crotonaldehyd das Verhältnis dieser beiden Komponenten so geändert, daß das Zeitgesetz schließlich in die dritte Phase, den raschen Ablauf als Reaktion erster Ordnung hinüberwechselt.

f) *Unterscheidung zwischen Radikalkettenreaktion und echter Autokatalyse*

Nach G. V. Schulz[27]) kann der S-förmige Kurvenverlauf bei Radikalketten-Polymerisationen auch bei streng isothermer Reaktionsführung auftreten. Wurde das Vorliegen dieses Reaktionstyps durch die Auffindung des Wassers als echten Autokatalysators hier unwahrscheinlich, so ließ er sich durch die völlige Unwirksamkeit starker Radikalketten-Inhibitoren[28]) wie Chinon, Hydrochinon, Nitrosobenzol, Nitrotoluol usw. ausschließen.

Bei dieser Prüfmethode ist zu beachten, daß — erwartungsgemäß — auch echte Autokatalysen hemmbar sind, wie wir dies früher an den Nitroverbindungen bei der Acyloinkondensation des Formaldehyds festgestellt hatten[29]).

Da es sich in diesem Falle um eine typische, durch einen Stoff bewirkte Autokatalyse handelt, schaltet die Nitroverbindung die Reaktion völlig aus, indem sie den Autokatalysator abfängt, bis sie selbst verbraucht ist. Erst dann läuft die Reaktion in ihrer ursprünglichen Gestalt, nur nach entsprechender Verzögerung ab. Wichtig und charakteristisch ist das vollständige Ausbleiben der Kondensation in der Induktionsperiode, so daß sich dieses Merkmal zur Unterscheidung zwischen einer echten Autokatalyse und dem Vorliegen von Radikalketten-Reaktionen, die ebenfalls einen S-förmigen Kurvenverlauf ergeben können, benutzen läßt.

---

[27]) Reichsamt f. Wirtschaftsaufbau B. 1942, 1073—1108.

[28]) Makromol. Chem. **I**, 94 (1947/48).

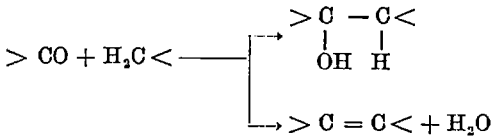
[29]) S. Hünig, Bioch. Z. **313**, 31 (1942). — W. Langenbeck, Angew. Chem. **61**, 186 (1949).

3. Die Sauerstoffbilanz der Kondensation

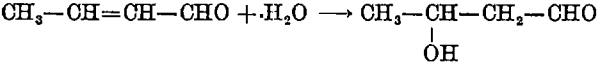
a) *Überblick*

Um einen weiteren Einblick in den Kondensationsablauf und Hinweise auf die entstehenden Produkte zu erhalten, haben wir den Verbleib des Sauerstoffs analytisch verfolgt.

Bei der Kondensation einer Carbonylgruppe mit einer Methylengruppe sollte der Carbonylsauerstoff entweder als Hydroxylgruppe oder als Wasser wieder erscheinen.



Die Bestimmung der noch vorhandenen Carbonylgruppen zeigt, wie weit die Kondensation gelaufen ist, die Hydroxylgruppenzahl ergibt den Grad der Aldolisierung und die gebildete Wassermenge den eigentlichen Kondensationsgrad. Beim Crotonaldehyd ist noch zu berücksichtigen, daß Aldolisierung auch ohne Kondensation eintreten kann.



In jedem Falle muß jedoch die Summe des Sauerstoffs konstant bleiben, vorausgesetzt, daß nur die genannten Reaktionen stattfinden.

b) *Die Aldehydgruppenbilanz*

Bestimmt man nun in den verschiedenen Ansätzen nach Durchlaufen der Kontraktionskurve die noch verbliebenen CHO-Gruppen (in Anlehnung an Schultes[30])), so ergibt sich, daß in fast allen Fällen der Bruttoumsatz praktisch gleich verlaufen ist (Tab. 1 u. 2). 50—55% der CHO-Gruppen sind noch vorhanden, und das Äquivalentgewicht des Kondensates liegt zwischen 120 und 128. Dabei ist es gleichgültig, ob bei verschiedenen Temperaturen mit verschiedenen Katalysator-Konzentrationen oder mit verschiedenartigen Aminen (Tab. 1) kondensiert wird. Die stark schwankenden Reaktionszeiten haben dabei ebenfalls keinen deutlichen Einfluß. Als Beispiel führen wir die mit verschiedenen Aminen erhaltenen Werte an (Tab. 1).

[30]) Angew. Chemie **47**, 258 (1934).

Tab. 1. (vgl. Fig. 4 und 5)
Kondensation mit verschiedenen Aminen
0,4 Mol Crotonaldehyd; 0,008 Mol Katalysator; t = 128°.

Katalysator	Kond.-zeit Min.	noch vorh. CHO-Gr. %	Äquiv.-Gew. d. Kondens.	Eigenschaften
n-Butylamin	40	32	154	dunkelbrauner, dicker Sirup
Hexamethylenimin . .	61	43	155	rotbrauner, dicker Sirup
Pyrrolidin	85	55	120	orangeroter Sirup
Dimethylamin*) . . .	139	53	124	helloranger Sirup
Di-n-butylamin	150	52	130	oranger Sirup
Diaethylamin	120	55	128	goldgelber Sirup
Di-n-propylamin . . .	152	—	124	oranger Sirup
Piperidin.	300	52	122	helloranger Sirup
Dibenzylamin	15 Std.	48	126	oranger Sirup
Morpholin	15 »	53	123	dünnfl. hellorang. Sirup

*) 4,90 n in abs. Äthanol.

Offenbar kommt die Kondensation praktisch zum Stillstand, sobald der Crotonaldehyd verbraucht ist. Dieses für die hier beschriebene Kondensation charakteristische Verhalten war keineswegs zu erwarten. Bei der Darstellung von linearen Polyenalen mit Aminsalzen als Katalysatoren nach

$$n\ CH_3CH{=}CH{-}CHO \longrightarrow CH_3{-}(CH{=}CH)_{n+(n-1)}CHO + (n-1)H_2O$$

findet man einerseits Wachstum zu Polyenketten bis etwa C_{24}, andererseits gleichzeitig unvollständigen Umsatz, beides nach den jeweiligen Bedingungen stark schwankend[13)15]. Bei den „Verharzungsreaktionen" des Crotonaldehyds nimmt man ebenfalls keine Grenzen für die kondensierende Vernichtung der CHO-Gruppen an. Auch in unserem Falle führen die beiden besonders rasch kondensierenden Katalysatoren n-Butylamin und Hexamethylenimin zu dunkelbraunen, sehr verharzten und stark viskosen Kondensaten, in denen tatsächlich nur noch 32 bzw. 43% der Aldehydgruppen vorhanden sind.

Normalerweise sinkt dagegen die Aldehydgruppenzahl praktisch auf die Hälfte, so daß die Kondensation nach folgender Bruttoreaktion zu verlaufen scheint:

$$2\ C_4H_6O \longrightarrow C_8H_{10}O + H_2O;\ (M=122).$$

Damit stimmt auch das gefundene Äquivalentgewicht überein. Der Summenformel $C_8H_{10}O$ entsprechen die beiden cyclischen Verbindungen Dihydro-o- und -p-toluylaldehyd (VII, VIII) sowie Oktatrienal (II).

Bereits die Prüfung des Siedeverhaltens des Kondensates lehrt aber, daß VII und VIII nur in ganz untergeordneter Menge vorhanden sein können, während sich die Anwesenheit von II mit Hilfe einer Farbreaktion ausschließen läßt. Der Reaktionsverlauf ist also wesentlich komplizierter.

c) *Wasser- und Hydroxylgruppenbilanz*

Daß die Reaktion doch nicht so einheitlich gelaufen ist, beweist die Bestimmung des gebildeten Wassers. Da nach der obigen Gleichung 50 Mol% CHO-Gruppen umgesetzt werden sollten, sollten auch 50 Mol% Wasser gebildet werden, womit die ursprüngliche Sauerstoffmenge erhalten bleibt. Entsprechend den am Ende der Kondensation gefundenen CHO-Gruppen (50—55%) müßten 50 bis 45% Wasser entstanden sein. In Wirklichkeit werden aber nur 27—29% Wasser gefunden (Tab. 2, Nr. 1—5).

Die Wasserbestimmung wurde mit Acetylchlorid-Pyridin in Toluol nach der Methode von Smith und Bryant[31]) durchgeführt, von deren Eleganz und Zuverlässigkeit wir uns bald überzeugt hatten. Die angegebene Störung durch Aldehyde (vor allem durch niedere aliphatische), kenntlich am Ziehen des Endpunktes bei der Titration, war bei uns minimal. Auch in reinem Crotonaldehyd ließ sich auf diese Weise Wasser glatt bestimmen. Die Destillationsmethode mit Benzol oder Toluol erwies sich als zu ungenau. Die Werte liegen aber ebenfalls in der gleichen Größenordnung.

Tab. 2

Sauerstoffbilanz der Crotonaldehyd-Kondensation

Katalysator: 1 Mol% Diäthylamin. $t = 151°$. Angabe in Mol und (Mol%).

Nr.	Kond.-zeit Min.	einges. Croton-aldeh.	gebildet H_2O	gebildet OH	noch vorh. CHO	Äquival.-Gew. d. Kond.	Sauer-stoff-summe
1	113	0,400	0,115(29)	0,006(2)	0,215(54)	132	0,336(83)
2	115	0,414	0,110(27)	0,018(4)	0,226(55)	123	0,354(86)
3	121	0,402	0,114(28)	0,017(4)	0,224(56)	123	0,355(88)
4	127	0,404	0,113(28)	0,017(4)	0,220(55)	121	0,350(87)
5	136	0,410	0,117(29)	0,020(5)	0,225(55)	124	0,362(89)

Die nächstliegende Vermutung war, daß das fehlende Wasser in Form von OH-Gruppen gebunden vorliegt. Wir führten deshalb eine Bestimmung der Hydroxylgruppen durch, ebenfalls mit Acetylchlorid-Pyridin[32]).

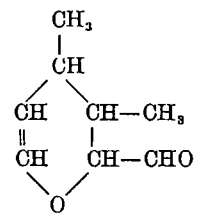
Tatsächlich wurden 2—5 Mol%, das sind 4—10% des zu erwartenden Wassers in Form von OH-Gruppen gefunden (Tab. 2, Nr. 1 bis 5).

[31]) Am. Soc. **57**, 841 (1935).
[32]) Am. Soc. **57**, 61 (1935).

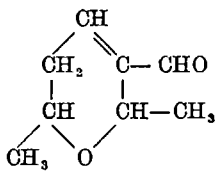
Diese Menge deckt aber bei weitem nicht den Fehlbetrag, vielmehr macht die Sauerstoffsumme Wasser+OH-Gruppen+ noch vorhandene CHO-Gruppen nur 86—89% der eingesetzten CHO-Gruppen aus. Es fehlen also, bezogen auf die umgesetzten CHO-Gruppen 25—31% des eingesetzten Sauerstoffs! Dieser hohe Prozentsatz an Sauerstoff muß also in einer Bindung vorliegen, die weder durch Hydroxylamin noch durch Acetylchlorid erfaßbar ist. Dafür kommen zunächst zwei bereits bekannte Verbindungen in Frage.

1. Der dimere Crotonaldehyd (XXI), der als Hauptprodukt bei der Kondensation mit verd. Säuren gebildet wird, entsteht nach Bernhauer auch, wenn man mit verd. Alkali kondensiert[17]).

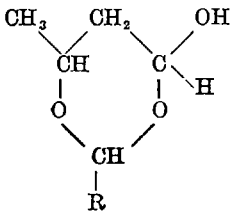
2. Acetaldol verbindet sich nach Späth und Mitarbeitern[33]) mit verschiedenen Aldehyden zu ringförmigen Verbindungen, die Abkömmlinge des 1,3-Dioxans sind und Aldoxane genannt werden.



XX



XXI



XXII

Die präparative Aufarbeitung, über die später berichtet wird, spricht für die vorwiegende Bildung von Aldoxanen. Das Dihydropyran-Derivat XX, welches sich durch Dien-Synthese beim Erhitzen von Crotonaldehyd bildet[34]), ist nicht an dem Sauerstoffdefizit beteiligt, da die vinylätherartige Bindung des Ringes beim Titrieren mit Hydroxylaminsalz aufgespalten wird und damit als Carbonylgruppe erscheint.

c) *Sauerstoffbilanz bei Kondensationen in Lösungsmitteln*

Die Verteilung des Aldehydsauerstoffs bei der Kondensation in verschiedenen Lösungsmitteln fügt sich ganz in den obengenannten Rahmen ein. Doch üben die Lösungsmittel einen modifizierenden Einfluß aus, der mit ihrer Wirkung auf den Reaktionsablauf in engem Zusammenhang steht (Tab. 3, Fig. 6).

---

[33]) B. **76**, 57 (1943).
[34]) Alder, Offermanns und Rüden, B. **74**, 926 (1941).

Tab. 3 (vgl. Fig. 6)

Sauerstoffbilanz in verschiedenen Lösungsmitteln

0,2 Mol Crotonaldehyd; 0,008 Mol Diäthylamin; t = 151°

Nr. 1: 7 ml Wasser; Nr. 2: 5 ml Wasser+10 ml n-Butanol; Nr. 3: 15 ml Butanol; Nr. 4: 15 ml Hexahydrotoluol; Nr. 5: 15 ml Toluol

Nr.	Kond.-zeit Min.	einges. Croton-aldeh.	gebildet H_2O	gebildet OH	noch vorh. CHO-Gr.	Äquiv.-Gew. d. Kond.	Sauer-stoff-summe
1*)	47	0,200	—	—	0,092(46)	138	—
2	63	0,189	—	—	0,096(51)	139	—
3	172	0,209	0,062(30)	—	0,100(48)	136	—
4	220	0,202	0,074(37)	0,019(9)	0,101(50)	125	0,194(96)
5	260	0,208	0,078(39)	0,020(10)	0,098(49)	127	0,196(94)

Angabe in Mol bzw. (Mol%).

*) 0,004 Mol Diäthylamin.

Bei der durch Wasserzusatz hervorgerufenen, besonders raschen Kondensation (Tab. 3, Nr. 1) liegen am Ende nur noch 46% der Aldehydgruppen vor, und gleichzeitig zeigt das Äquivalentgewicht den hohen Wert von 138. Das hohe Äquivalentgewicht tritt auch im Butanol-Wassergemisch (Nr. 2) und in reinem Butanol auf (Nr. 3) und deutet auf einen höheren Anteil aldoxanartiger Verbindungen hin, deren begünstigte Bildung in diesen hydroxylgruppenhaltigen Lösungsmitteln verständlich ist. Dagegen haben die in Hexahydrotoluol bzw. Toluol (Nr. 4 und 5) hergestellten Kondensate nicht nur das normale Äquivalentgewicht, sondern man findet hier fast den gesamten Sauerstoff wieder. Der Einfluß sowohl des zugesetzten Wassers wie des hydrophoben Lösungsmittels zeigt sich darin, daß im ersten Falle das Kondensat etwas viskoser ist und einen höheren Anteil nicht flüchtiger hochmolekularer Bestandteile enthält, während im zweiten Falle die Kondensate ganz ausgesprochen dünnflüssig sind und einen besonders hohen Anteil flüchtiger Verbindungen enthalten.

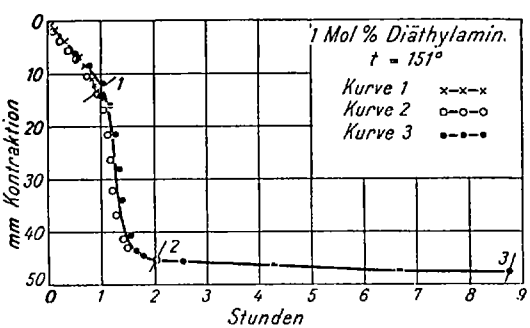


Fig. 8. Kontraktionsverlauf dreier gleichartiger Kondensationen, abgebrochen 1. zu Beginn der Beschleunigung, 2. am Ende der Hauptreaktion, 3. nach 7 Stunden weiteren Erhitzens.

e) *Bilanz während verschiedener Reaktionsphasen*

Wir haben versucht, durch Messen der Verteilung von —CHO, H_2O und —OH vor Erreichen und nach Ablaufen der beschleunigten Phase sowie nach stundenlangem Weitererhitzen der Klärung des Problems näherzukommen. Fig. 8 stellt die Zeit-Umsatz-Kurven der drei entsprechenden Versuche dar, aus denen zugleich die gute Reproduzierbarkeit der einzelnen Ansätze zu ersehen ist. In Tab. 4 sind die dazugehörigen Werte der Sauerstoffbilanz verzeichnet.

Tab. 4 (vgl. Fig. 8)

Sauerstoffbilanz nach verschiedenen Zeiten. $t = 151°$.

Katalysator: 1 Mol% Diäthylamin. Angabe in Mol und (Mol%).

Nr.	Kond.-zeit Min.	eingos. Croton-aldeh.	gebildet H_2O	gebildet OH	noch verh. CHO	Äquival.-Gew. d. Kond.	Sauer-stoff-summe
1	53	0,411	0,040(10)	0,037(9)	0,334(82)	99	0,411(100)
2	121	0,402	0,114(28)	0,017(4)	0,224(56)	123	0,355(88)
3	526	0,405	0,132(33)	0,010(2)	0,183(45)	144	0,325(80)

Beim Eintritt in die beschleunigte Phase, nach knapp $^1/_3$ Gesamtkontraktion ist der Sauerstoff noch voll erfaßbar, dabei ist der als OH-Gruppe vorliegende Anteil nicht nur prozentual, sondern auch absolut größer als am Ende der Kondensation. Das Äquivalentgewicht des ganz dünnflüssigen und hellgelben Kondensates liegt auch nach sorgfältigem Entfernen des überschüssigen Crotonaldehyds sehr tief, bei 99. Das Gewicht des Kondensates beträgt in Übereinstimmung mit der Kontraktion rd. $^1/_3$ des eingesetzten Crotonaldehyds, das ist aber fast das Doppelte von dem aus der Abnahme der CHO-Gruppen berechneten. Sowohl Äquivalentgewicht wie Gesamtgewicht des Kondensates beweisen, daß zunächst Dimerisation unter Erhaltung der CHO-Gruppen stattfindet. Das Wasser liegt zu einem hohen Prozentsatz an den Doppelbindungen addiert vor. Die normale Vakuumdestillation dieses Kondensates liefert auch wieder keinerlei einheitliche Fraktionen, sondern die Siedetemperatur steigt fast kontinuierlich von 80°/17 mm auf 140°/0,7 mm. Immerhin konnten etwa 10% des Kondensates als Dihydro-o-tolylaldehyd identifiziert werden. Das zurückbleibende helle Harz (20%) besitzt das hohe Äquivalentgewicht 147. Es ist auffällig, daß bereits in diesem Kondensationsstadium Aldehyde aller Kondensations- bzw. Polymerisationsgrade vorliegen. Zweifellos trägt der hohe Prozentsatz an aldolartigen Verbindungen wesentlich dazu bei.

Nach Abklingen der Reaktion (Tab. 4, Fig. 8, Nr. 2) ergibt sich das bisher ausführlich besprochene Bild: Die absolute Menge der OH-Gruppen hat abgenommen, es liegen noch 56% der eingesetzten CHO-Gruppen vor und das Äquivalentgewicht des Kondensates liegt bei 123. Nur 88% des eingesetzten Sauerstoffs werden noch gefunden. Obwohl bei weiterem Erhitzen (7 Stunden) nur noch eine ganz geringfügige Kontraktion eintritt, scheidet sich allmählich immer mehr Wasser ab. Dementsprechend sind nur noch 45% CHO-Gruppen vorhanden, die OH-Gruppenzahl ist auf einen minimalen Betrag gesunken und die Wasserbildung auf 33 Mol% gestiegen (Tab. 4, Fig. 8, Nr. 3). Vor allem aber beträgt die noch vorhandene Sauerstoffsumme nur noch 80%. Das Äquivalentgewicht hat sich auf 144 erhöht. Aus der minimalen Kontraktion in dieser letzten Phase geht hervor, daß der wesentliche Dichtesprung beim Übergang vom Crotonaldehyd in irgendwelche Kondensationsprodukte erfolgt, die sich in der Dichte selbst aber nur wenig unterscheiden.

In den drei Zeitabschnitten zeigen also alle gemessenen Größen einen charakteristischen Gang:

Äquivalentgewicht	nimmt zu
Wasser	nimmt zu
OH-Gruppen	nehmen ab
CHO-Gruppen	nehmen ab
Summe CHO+H_2O+OH	nimmt ab

Das Bild vom Reaktionsablauf läßt sich dadurch wie folgt ergänzen: 2 Moleküle Crotonaldehyd reagieren zunächst unter gegenseitiger Addition, vielleicht auch zum Dicrotonaldehyd (VI).

Dieses Additionsprodukt wird sich teilweise unter Wasserabspaltung cyclisieren. Das freiwerdende Wasser kann zunächst von Crotonaldehyd, z. T. unter Aldolbildung, abgefangen werden. Schließlich kommt es allmählich zur Bildung freien Wassers, und die beschleunigte Phase beginnt, in der nun ein Teil des Carbonylsauerstoffs über aldolartige Stufen hinweg (z. B. als XXII) festgelegt wird. Das am Ende dieser Phase resultierende Äquivalentgewicht entspricht einer Mischung von Aldehyden mit dem Äquivalentgewicht über und unter 120. Beim weiteren Erhitzen verschwinden die OH-Gruppen und die Aldehyde mit niedrigem Äquivalentgewicht fast ganz, wobei die zusätzlich gebildete Wassermenge nicht der neuerlichen Abnahme an CHO-Gruppen entspricht.

Den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, und der B. A. S. F. Ludwigshafen verdanke ich die Überlassung von Chemikalien. Herrn W. Brenninger danke ich für seine geschickte Hilfe.

Versuche

Darstellung von säurefreiem Crotonaldehyd

Technischer Crotonaldehyd wird über etwas Pyrogallol und Soda destilliert, die Fraktion von 95 bis 105° aufgefangen und möglichst bald weiterverarbeitet. Da Crotonaldehyd ungemein hygroskopisch ist, enthält er stets Wasser, das durch Trockenmittel nicht zu entfernen ist. Vielmehr geht es im Tiefsiedegemisch mit Crotonaldehyd bei 86°[35]) über, das sich in der Kälte in zwei Schichten scheidet. Nach Abtrennen der Wasserschicht können die Vorläufe immer wieder verwendet werden. Dieses Verfahren ergab sich als die beste Trocknungsmethode.

Zum endgültigen Umsatz wird der vorgereinigte Crotonaldehyd in einer geschlossenen Apparatur unter reinstem Stickstoff über eine 30 cm Widmerspirale destilliert. Die mit Chromschwefelsäure, Wasser und Ammoniak gereinigten Teile werden sofort nach dem Trocknen zusammengebaut. Dem Crotonaldehyd wird etwas Pyrogallol und Soda zugesetzt. Nach Abzapfen des Vorlaufes destilliert man über einen Vorstoß mit langer Kapillare in ein graduiertes Bombenrohr (17 mm Innen-Durchmess r, 300 mm lang) mit angeschmolzenem Hahn, welches vorher durch mehrfaches Evakuieren und Füllen mit reinstem Stickstoff völlig luftfrei gemacht worden war. Der verwendete Reinststickstoff wurde mit hochaktivem metallischem Kupfer bei Raumtemperatur von den letzten Sauerstoffresten befreit. Sdp. des Crotonaldehyds 101°.

[35]) A. Treibs, Angew. 60, 296 (1948).

Katalytische Kondensation von säurefreiem Crotonaldehyd

Alle im theoretischen Teil genannten diesbezüglichen Versuche wurden nach der im folgenden beschriebenen Methode durchgeführt.

Die Amine waren reine und reinste Handelspräparate, die an einer 30-cm-Vigreux-Kolonne mit Rückflußaufsatz (Rücklaufverhältnis 1:5—1:10) über KOH und etwas $SnCl_2$ destilliert wurden. Nur die höchstens innerhalb 0,5° übergehende Fraktion wurde verwendet.

Der obere Ansatz des Hahnes an dem Bombenrohr, das auf die oben beschriebene Weise mit 0,4 Mol säurefreiem Crotonaldehyd unter Stickstoff beschickt ist, wird sorgfältig mit Ammoniakwasser ausgewischt und getrocknet. Dann erwärmt man den Gasraum des Rohres leicht mit der Hand, öffnet den Hahn und pipettiert sofort die entsprechende Menge Amin mit einer lang ausgezogenen Meßpipette ein und verschließt wieder. Bei Aminen mit unbekannter Dichte wurde durch Titration von 2 ml, die in der gleichen Meßpipette abgemessen wurden, die notwendige Menge festgestellt. Nach wenigen Minuten tritt im Rohr eine in ihrer Stärke wechselnde, aber stets sehr schwache gelb-grün-Färbung auf. Nachdem die in der Verjüngung des Rohres sitzenden Flüssigkeitstropfen abgelaufen sind, erwärmt man diesen Teil vorsichtig mit der Flamme, öffnet den Hahn, auf den man oben einen Wattebausch aufgesetzt hat, ein wenig und schmilzt sofort ab.

Zur Reaktion wird das Rohr in eine weitmaschige Drahthülle gesteckt und so auf einem Stühlchen in ein 60 cm langes Glasrohr von 4 cm Durchm. gestellt, welches als Siedebad dient und bis zur Dreiviertelhöhe des Stühlchens mit der entsprechenden Siedeflüssigkeit gefüllt ist. Man setzt noch ein Steigrohr auf, heizt an und beobachtet hinter einer dicken Schutzscheibe die Bewegung des Meniskus im Bombenrohr in Abhängigkeit von der Zeit. Der höchste Stand des Meniskus, der kurz nach dem Anheizen erreicht wird, wird als Nullpunkt der Kontraktionskurve benutzt.

Die Aufarbeitung des Kondensates geschieht in der folgenden Weise, wenn lediglich die Aldehydgruppen bestimmt werden. Der Inhalt des Bombenrohres wird in etwa 150 ml aldehydfreiem Äther aufgenommen und mit 40 ml 3 n-Schwefelsäure ausgeschüttelt. Dabei scheidet sich bei manchen Versuchen ein rötliches Harz als Zwischenschicht oder unten ab. Man verdünnt nun solange mit Äther, bis dieser sich nicht mehr trübt und kein Harz mehr ausscheidet. Die Ätherschicht wird zweimal mit Wasser nachgeschüttelt.

Aufarbeitung bei gleichzeitiger Bestimmung von —CHO, H_2O und —OH. Der Inhalt des Bombenrohres wird quantitativ in einen 100 ml Maßkolben gespült und mit reinem trockenen Tetrahydrofuran aufgefüllt. 2 ml der klaren Lösung dienen zur Aldehydgruppenbestimmung, je 5 ml zur H_2O- und OH-Bestimmung, die genau nach der Vorschrift von Smith und Bryant[33])[34]) durchgeführt wird; nur wird an Stelle der vorgeschriebenen n/2-Natronlauge mit Normallauge titriert. Alle Bestimmungen ergaben stets gut übereinstimmende Werte.

Aus der restlichen Lösung wird die Hauptmenge Tetrahydrofuran im schwachen Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und zur Entfernung der basischen Anteile mit verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Weitere Aufarbeitung wie oben.

Reinigung von Tetrahydrofuran. Das technische Tetrahydrofuran wird mit gepulvertem KOH geschüttelt, wobei unter starker Wärmeentwicklung eine braune Schmiere entsteht. Von dieser gießt man ab und setzt nun amalgamiertes Aluminium[34]) zu. Durch portionsweises Zugeben von wenig Wasser hält man die Um-

[36]) Wislicenus, J. pr. Chem. 54, 54 (1896).

setzung des Aluminiums am Rückflußkühler ohne zu erwärmen in Gang, destilliert ab und preßt Natrium in das Destillat. Wenn die Gasentwicklung nachgelassen hat, wird über Natrium abdestilliert. Das so gereinigte Tetrahydrofuran enthält keine Aldehyde mehr (Probe nach der Hydroxylaminmethode) und gibt bei der H_2O- und OH-Bestimmung nur einen minimalen Blindwert.

Nach Abtrennen der Ätherschicht läßt sich das Harz mit Chloroform ausschütteln. Es enthält sehr wenig Aldehydgruppen gebunden. In der Wasser- und Ätherschicht werden die Aldehydgruppen nach der unten beschriebenen Methode bestimmt. Nach Abdampfen des Äthers zuletzt i. V. bleibt ein mehr oder weniger dünnflüssiges, gelb bis hellorangerot gefärbtes Öl von scharfem und schwach tranigem Geruch übrig. Zur Kontrolle wird von diesem das Äquivalentgewicht durch Aldehydgruppen-Bestimmung ermittelt.

Verlauf der katalytischen Kondensation

Es wird ein charakteristisches Versuchsbeispiel angegeben:

0,405 Mol Crotonaldehyd = 28,3 g t = 151°
0,004 Mol Diäthylamin = 0,42 ml Brombenzolsiedebad

Zeit Min.	Kontraktion mm		Zeit Min.	Kontraktion mm	
0	0		61	21	
12	1		62	24	orange
17	2		63	27	orangerot
24	3		64	30	
29	4		65	32	
35	5		66	34	
38	6		67	35	
43	7		68	36	
46	8		69	37	Sieden im Rohr
49	9				hört auf
51	10		70	38	
53	11		71	39	
55	12	goldgelb	73	40	
56	13		75	41	
57	14		77	42	Wassertröpfchen
58	15		81	43	
59	16	siedet im Rohr	86	44	
60	18		94	44	

Aufarbeitung siehe S. 222. Ätherschicht insgesamt 210 ml. 5 ml entsprechen 46,70 ml 1/10 n-Natronlauge für Aldehydgruppen [vgl. S. 224], d. h. 0,196 Mol Aldehydgruppen sind noch im Äther vorhanden. Nach dem Abdampfen bleiben 23 g orangefarbenes Öl zurück. 0,4834 g verbrauchen 39,7 ml 1/10 n-Natronlauge, Äquivalentgewicht = 127.

Wasserschicht (enthält 30,6 ml n-Schwefelsäure) insges. 98 ml. 2 ml verbrauchen 5,40 ml 1/10 n-Natronlauge zur Neutralisation und 2,00 ml 1/10 n-Natronlauge für Aldehydgruppen, d. h. die Wasserschicht enthält 0,0042 Mol gebundene Säure und 0,0098 Mol Aldehydgruppen.

Beispiel einer katalytischen Kondensation mit anschließender Bestimmung von —CHO, —OH und H_2O

0,41 Mol Crotonaldehyd 28,7 g $t = 151°$
0,004 Mol Diaethylamin 0,42 ml (Brombenzolsiedebad)

Zeit Min.	Kontraktion mm	Zeit Min.	Kontraktion mm	Zeit Min.	Kontraktion mm	
0	0	53	13	74	30	beginnt zu sieden
3	1	55	14	75	32	
5	2	58	15	76	34	
10	3	61	16	77	35	rotorange
12	4	63	17	78	36	Sieden hört auf
18	5	64	18	80	38	
24	6	66	19	81	39	
29	7	67	20	83	41	
34	8	68	22	85	42	
38	9	69	23	89	43	
44	10	70	24	96	44	
47	11	72	26	104	45	
50	12	73	28	115	45	

Aufarbeitung wie zuvor.

100 ml Tetrahydrofuran-Lösung.

a) CHO-Gruppenbestimmung (vgl. unten). 2 ml verbrauchen 4,55; 4,53 ml n-NaOH.
Also noch **0,226 Mol —CHO-Gruppen** vorhanden.

b) Wasserbestimmung. 5 ml verbrauchen 6,00 ml n-NaOH.
Also **0,120 Mol (= 2,16 g) H_2O** gebildet.

c) OH-Gruppenbestimmung. 5 ml verbrauchen 1,20 ml n-NaOH.
Also **0,024 Mol —OH-Gruppen** gebildet.

Das Kondensat stellt einen dickflüssigen orangefarbenen Sirup dar.

0,3238 g verbrauchen 2,62 ml n-NaOH. Äquivalentgewicht = 123.

Aldehydgruppenbestimmung

Es wird in Anlehnung an Schultes[33]) verfahren. Die Probe wird in 25—50 ml aldehydfreiem Methanol gelöst und mit 5—7 Tropfen einer 0,1-proc. alkoholischen Bromphenolblau-Lösung versetzt. Dann setzt man, gegebenenfalls nach Einstellung auf den Umschlagpunkt 5—10 ml einer 0,5 n salzsauren Hydroxylamin-Lösung in 50-proc. Methanol (neutral gegen Bromphenolblau) zu und titriert sofort die freigewordene Säure mit n/10- oder besser n-Lauge bis auf einen deutlich rotblauen Ton zurück. Nach ein- bis dreimaligem Aufkochen bleibt der Umschlag bestehen.

Es ist wichtig, sofort nach dem Hydroxylaminzusatz zu titrieren, weil sonst die entstehende Säure in der stark methanolhaltigen Lösung eine Acetalbildung hervorrufen kann, so daß man zu niedrige Werte findet. Man erhält so einen scharfen Umschlag von gelblich-grün nach einem intensiven dichroitischen Blaurot, der in wäßriger Lösung kaum auftritt. Dieser Farbwechsel ist auch dann gut zu erkennen, wenn die Lösung bräunlich gefärbt ist. Außerdem wird in Methanol bei höhermolekularen Aldehyden der Endpunkt rascher erreicht.

Pikrate verschiedener Amine

Zur Prüfung auf Reinheit wurde ein Tropfen alkoholische Pikrinsäure-Lösung auf einem Objektträger mit einem Tropfen des zu prüfenden Amins versetzt und nach Abdunsten des Lösungsmittels und des überschüssigen Amines der Schmp. unter dem Mikroskop nach der Koflerschen Methode[37]) bestimmt.

Pikrat von	gefundener Schmp.	letztes Gleichgewicht	Schmp.-Literatur
Pyrrolidin	110—112°	112°	111—112° [38])
Piperidin	151—153°	153°	151—152° [39])
Hexamethylenimin . . .	143—145°	145°	146,5° [40])
Morpholin	144—147°	schlecht ausgebildete Kristalle	146—148° [41])

Wasserbestimmung im Crotonaldehyd

Es wurden jeweils 28 g in der oben beschriebenen Apparatur frisch destillierter Crotonaldehyd benutzt, mit Tetrahydrofuran auf 100 ml.

a) Fraktion vom Sdp. = 99—100°. 5 ml verbrauchen 1,10 ml n-NaOH, also 0,022 Mol H_2O = 1,4% H_2O vorhanden.

b) Fraktion vom Sdp. 101—101,5°. 5 ml verbrauchen 0,15 ml n-NaOH, also 0,003 Mol H_2O = 0,19% H_2O vorhanden.

Unterbrechung der katalytischen Kondensation und Destillation des Kondensates

28,7 g Crotonaldehyd (Sdp. 101°) und 0,42 ml Diaethylamin werden wie auf S. 222 bzw. 223 beschrieben bei 151° kondensiert. Nach 53 Min. ist Kontraktion um 15 mm eingetreten (Totalkontraktion sonst 45 mm) und die beschleunigte Phase beginnt. An diesem Zeitpunkt wird das Bombenrohr im Schutzgitter aus dem Siedebad gezogen, 5 Min. in der Luft geschwenkt und dann in kaltes Wasser gesteckt. Aufarbeitung nach 223.

Man findet

0,334 Mol (82%) -CHO-Gruppen noch vorhanden und

0,040 Mol (10%) H_2O gebildet,

0,037 Mol (9%) -OH gebildet.

Aus der restlichen Lösung wird das Tetrahydrofuran i. V. abgedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen, mit Säure ausgeschüttelt und nach Trocknen über Natriumsulfat der Äther i. V. bis 100°/25 mm eingedampft. Es bleiben 10,0 g (ber. auf die gesamte Tetrahydrofuran-Lösung) als rötlichgelbes, dünnflüssiges Öl von sehr stechendem Geruch zurück. Äquivalentgewicht = 102. 7 g des Öls werden destilliert.

---

[37]) Beiheft 46 zur Angew. Chemie **51** (1942).
[38]) Gabriel, B. **24**, 3234 (1891).
[39]) Beilstein, Bd. **20**, S. 13.
[40]) Müller u. Sauerwald, M. **48**, 731 (1927).
[41]) Sand, B. **34**, 2908 (1901).

Fraktion	Gewicht	Äquivalent	Farbe
1. 17 Torr/83—90°	0,96 g	103	fast farblos
2. 17 Torr/90—100° . . .	1,40 »	85	» »
3. 1,7 Torr/75—90°. . . .	0,68 »	—	» »
4. 0,8 Torr/90—115° . . .	0,69 »	87	» »
5. 0,7 Torr/115—130°. . .	0,35 »	—	hellgelb
6. 0,7 Torr/130—138°. . . (Bad 175°)	0,91 »	114	gelb
Rückstand: hartes, sprödes Harz	1,50 »	148	orange
	6,49 g		

Die erste Fraktion gibt ein Semicarbazon, das, aus verd. Isopropylalkohol umkristallisiert, bei 192—194° schmilzt. Mischschmp. mit Dihydro-o-toluylaldehyd-semic. 191—193°.

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, X[1])

7,7'-Bis-desmethyl-β-carotin

Von *Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann* und *Günter Rummert*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Mit 8 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 23. Mai 1950) *)

In letzter Zeit haben Aldehyde auf dem Gebiet der Carotinoid-Synthesen eine große Bedeutung erlangt. So konnte mit Hilfe des sogenannten β-C_{14}-Aldehyds (I) die Synthese des Vitamins A sowie verschiedener Derivate und Isomere[2]) durchgeführt werden. Auch der C_{15}-Aldehyd, β-Jonyliden-acetaldehyd, der erstmals von Kuhn und Morris[3]) dargestellt wurde, hat erneut Interesse gefunden[4]). Vor einiger Zeit konnten wir bereits über die Darstellung eines β-C_{30}-Kohlenwasserstoffs (II) aus β-C_{14}-Aldehyd (I) und Acetylen-dimagnesiumbromid berichten[5]).

*) Die Arbeit wurde am 27. 4. 1950 im versiegelten Umschlag bei der Redaktion der Annalen hinterlegt.

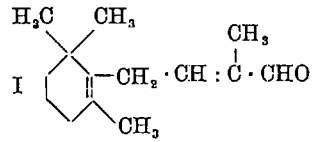
[1]) IX. Mittlg. A. **569**, 74 (1950).

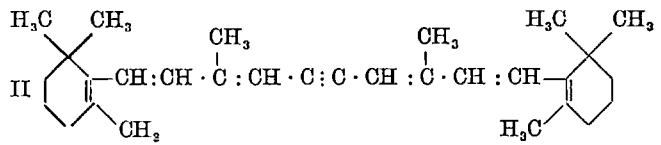
[2]) O. Isler u. Mitarb. Helv. **XXX**, 1911 (1947); **XXXII**, 489 (1949); I. Heilbron u. Mitarb. Soc. **1942**, 727; N. Milas u. Mitarb. Vitamins and Hormones, Bd. V, S. 1—38 (1947); s. auch Literaturzusammenstellung H. H. Inhoffen u. F. Bohlmann, „Fortschritte der Chem. Forschung", Bd. 1, S. 175—210 (1949).

[3]) B. **70**, 853 (1937).

[4]) D. van Dorp u. J. Arens, Nature **160**, 189 (1947).

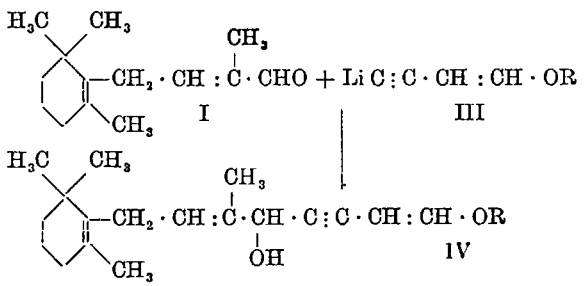
[5]) H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Bohlmann, A. **561**, 26 (1948).





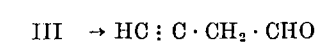
Unser Ziel war es nun, weitere derartige Aldehyde zu synthetischen Arbeiten heranzuziehen.

Für die Darstellung neuer Carotinoid-Aldehyde (V, VII) erwies sich folgender Weg als geeignet: β-C_{14}-Aldehyd (I) wurde mit der Lithiumverbindung des Äthoxyvinyl-acetylens (III) kondensiert:



In guter Ausbeute erhielten wir den Oxyäther (IV), der durch Hochvakuumdestillation gereinigt werden konnte.

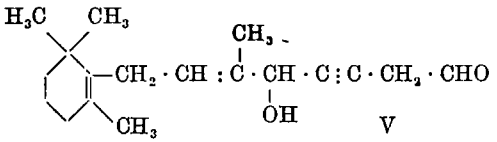
Der benötigte C_4-Vinyläther (III) wurde aus 1,4-Dichlorbutin-2 durch Umsatz mit Natriumäthylat in Alkohol dargestellt[6]). Zur Charakterisierung führten wir den Äther (III) durch Hydrolyse mit Salzsäure in das Butin-3-al-1[7]) (IIIa) über:



Der freie Aldehyd ist wenig beständig; er wurde daher nicht isoliert, sondern gleich in das gut kristallisierende Semicarbazon übergeführt. Wie schon Viguier[7]) festgestellt hat, lagert sich hierbei an die Dreifachbindung Salzsäure an.

[6]) A. W. Johnson, Soc. 1946, 1009.
[7]) Viguier, C. r. 154, 217 (1912).

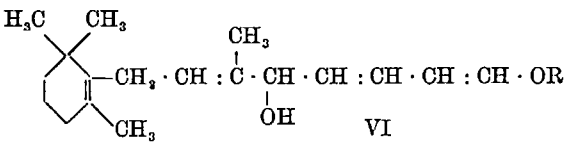
Ebenso wie der C_4-Äther ließ sich auch der C_{18}-Oxy-enoläther (IV) zum Oxy-aldehyd (V) spalten.



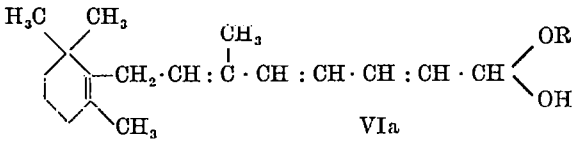
V

Dieser Aldehyd gab ein gut kristallisierendes Dinitrophenylhydrazon. Hierbei hatte sich wieder HCl an die Acetylenbindung angelagert unter gleichzeitiger Abspaltung von Wasser.

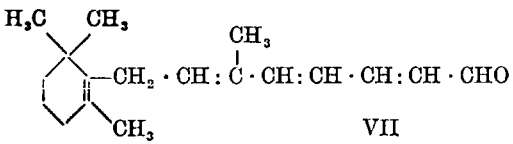
Den Oxy-enoläther $C_{20}H_{32}O_2$ (IV) haben wir nach der Vorschrift von Isler und Mitarbeitern[8]) mit vergiftetem Palladium-Kohle-Katalysator zum Dihydro-Derivat (VI) partiell hydriert.



VI



VIa



VII

Der Dihydro-enoläther $C_{20}H_{34}O_2$ (VI) wurde nun in alkoholischer Lösung unter Zusatz von 5% 20-proc. Schwefelsäure zum freien Aldehyd (VII) gespalten. Der dem Aldehyd (V) entsprechende Oxyaldehyd konnte nicht gefaßt werden. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen wird offenbar nach Allylumlagerung zum Halbacetal (VIa) gleich der Anhydro-aldehyd (VII) gebildet. Diese Verbindung ließ sich im Hochvakuum destillieren und konnte durch mehrere gut kristallisierende Derivate eindeutig charakterisiert werden. In guter Ausbeute wurde das Phenylsemicarbazon erhalten. Das Derivat gab mit $SbCl_3$ eine orange Färbung; in Fig. 1 ist das Spektrum wiedergegeben. Zum Vergleich haben wir noch einmal das Spektrum des Phenylsemicarbazons vom C_{14}-Aldehyd[5]) herangezogen. Durch das Hinzukommen von zwei weiteren Doppel-

[8]) O. Isler u. Mitarb., Emil-Barell-Festschrift 1946, S. 31.

bindungen in Konjugation zur Carbazongruppierung wird die Lichtabsorption um etwa 50 mμ ins Langwellige verschoben und die Extinktion entsprechend auf etwa das Doppelte erhöht. Das Semicarbazon, das Thiosemicarbazon und das Dinitrophenylhydrazon wurden ebenfalls in guter Ausbeute erhalten. Die Spektren des Semicarbazons und des Thiosemicarbazons sind in Fig. 2 wiedergegeben; sie zeigen den erwarteten Verlauf. Die Konstitution des Aldehyds (VII) erscheint uns somit als gesichert.

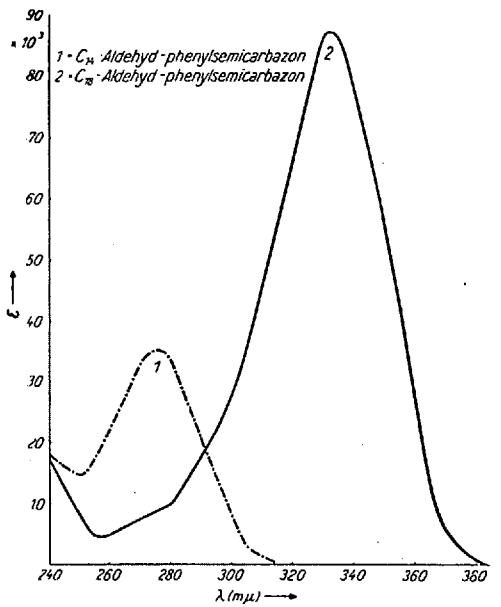


Fig. 1

Den Aldehyd (VII) haben wir mit Acetylen-dimagnesiumbromid bei Zimmertemperatur umgesetzt. Es stellte sich dabei heraus, daß man zweckmäßig den Äther langsam im Stickstoffstrom verdunsten läßt, so daß schließlich die anfangs inhomogene Lösung homogen wird. Das nach der Zersetzung mit Ammoniumchlorid erhaltene Reaktionsgemisch läßt sich durch Chromatographie an schwach aktivem Aluminiumoxyd reinigen. Das gewünschte Diol (VIII) wird sehr stark adsorbiert, während unumgesetzter Aldehyd und dunkelgefärbte Nebenprodukte mit Petroläther eluiert werden.

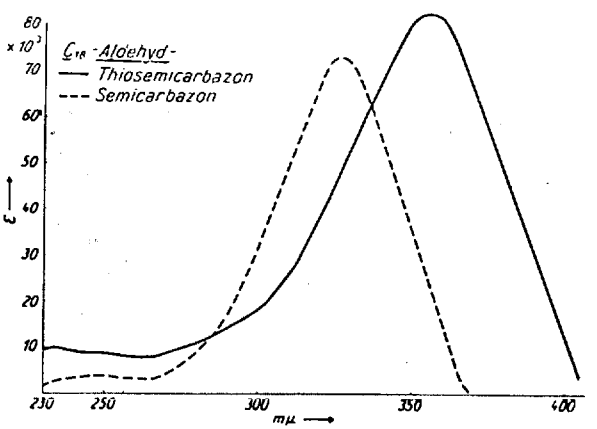
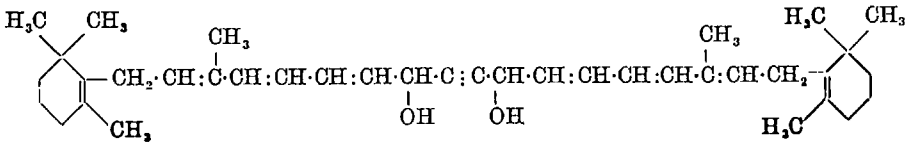


Fig. 2

Das Diol (VIII) konnte erst mit Äther unter Zusatz von Essigsäure eluiert werden. Es stellt ein hochviskoses Öl dar, das bei der



VIII C_{38} · Acetylen-diol

Bestimmung des aktiven Wasserstoffs die berechneten Werte gab. Das U.V.-Spektrum zeigt die erwartete Lage der Maxima, Fig. 3.

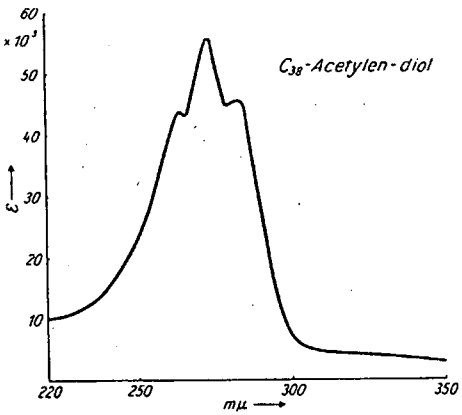
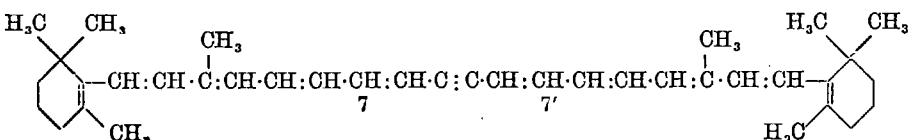


Fig. 3

Das Isomerengemisch (VIII) wurde ohne weitere Reinigung direkt der Allyl-Umlagerung und Wasserabspaltung mit p-Toluol-sulfosäure unterworfen. Diese Reaktionen kann man in Toluol oder in sied. Benzol durchführen. In ersterem Falle genügen 15 Min., während wir im zweiten Falle 5 Stunden gekocht haben. In beiden Fällen färbt sich die Lösung nach kurzer Zeit unter Abscheidung feiner Wassertröpfchen tiefrot.

Das erhaltene Reaktionsprodukt wurde chromatographisch aufgetrennt. Wir benutzten hierfür Aluminiumoxyd der Akt. Stufe IV. Mit Petroläther konnte langsam eine breite orangerote Zone eluiert werden. Aus den stark adsorbierten Anteilen wurde unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen, das einer nochmaligen Wasserabspaltung unterworfen werden konnte. Das Petroläther-Eluat wurde abermals chromatographiert. Nach Abtrennung der 1. Fraktion hinterließen die Mittelfraktionen beim Verdampfen des Petroläthers rote Kristallnadeln; diese ließen sich aus Schwefelkohlenstoff/Alkohol gut umkristallisieren. Sie zeigten nach mehrmaligem Umlösen den Schmelzpunkt von 174°.



IX 7,7'-Bis-desmethyl-β-carotinin $C_{38}H_{50}$

Der für die Summenformel $C_{38}H_{50}$ (IX) etwas zu tiefe Kohlenstoffwert ist wohl auf die außerordentlich große Sauerstoffempfindlichkeit der Substanz zurückzuführen.

Die Perhydrierung ergab die erwartete Aufnahme von 12 Molen Wasserstoff schon innerhalb 40 Minuten.

Der Acetylen-Kohlenwasserstoff (IX) zeigt die gleiche Farbreaktion wie das β-Carotin: Mit Antimontrichlorid in Chloroform entsteht zunächst eine orange Lösung, die dann in Grün umschlägt, um schließlich in Indigoblau überzugehen. Das im Beckman-Spektrographen aufgenommene Spektrum[9]) (Fig. 4) zeigt die bei den Carotinoid-Kohlenwasserstoffen bekannte Aufteilung des Maximums, doch sind hier die Nebenmaxima viel weniger ausgeprägt.

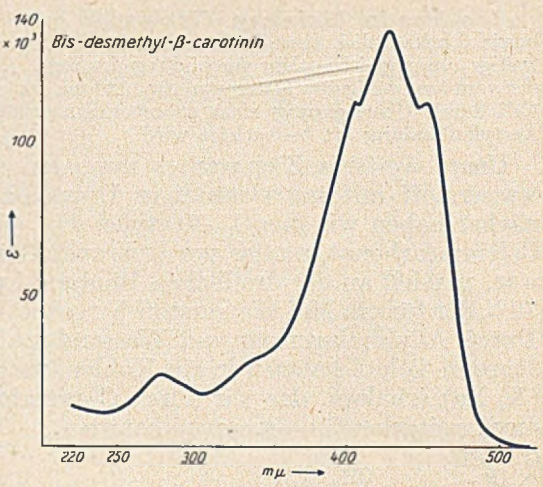
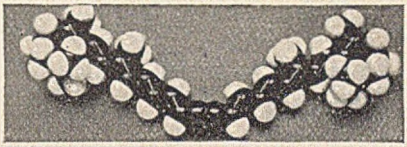
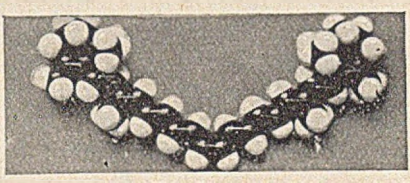


Fig. 4

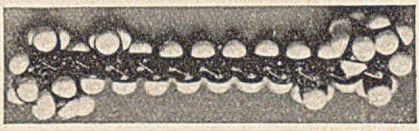
Die Hauptmaxima liegen bei 407, 428 und 454 mμ, während β-Carotin Maxima bei 424, 451 und 478 aufweist. Die Absorption ist also erwartungsgemäß etwas ins Kurzwellige verschoben. Das Fehlen von zwei seitenständigen Methylgruppen bedingt eine Verschiebung von etwa 10—12 mμ. Hinzu kommt der Einfluß der mittleren Acetylenbindung, die erfahrungsgemäß eine weitere Verschiebung um 10—15 mμ[10]) bewirkt. Diese Beobachtung läßt sich evtl. so deuten, daß auch bei mittelständiger Dreifachbindung das Molekül in gewinkelter Form vorliegen kann, wie aus der Fig. 5 hervorgeht.



7,7'-Bis-desmethyl-β-carotinin (IX)



9,9-mono-cis-7,7'-Bis-desmethyl-β-carotin(X)



"all"trans-7,7'-Bis-desmethyl-β-carotin (Xa)

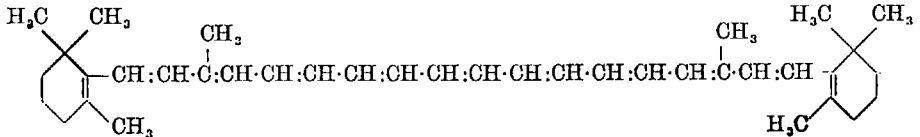
Fig. 5

[9]) Die Spektren wurden von Dr. Dannenberg, Tübingen, aufgenommen; alle Messungen wurden in Äther ausgeführt.

[10]) H. H. Inhoffen u. F. Bohlmann, A. 565, 41 (1949); H. H. Inhoffen, H. Pommer u. E. Meth, A. 565, 45 (1949).

Eine derartige Winkelung, die ebenfalls bei *cis*-Carotinoiden vorhanden ist, bewirkt bekanntlich eine Verlagerung des Maximums der Absorption ins Kurzwellige unter gleichzeitiger Ausbildung des sog. „*cis*-peaks"[11]). Dieser *cis*-Gipfel, der vom langwelligsten Maximum etwa 140 mμ entfernt liegen soll, ist in unserem Fall durch Überlagerung nicht so scharf ausgeprägt, was bei Verbindungen mit Acetylenbindung oft beobachtet wird.

Unser weiteres Ziel war es nun, den entsprechenden Kohlenwasserstoff mit mittelständiger Doppelbindung darzustellen. Zunächst haben wir das C_{38}-Acetylen-diol (VIII) mit Palladium auf Calciumcarbonat, an das vor Gebrauch Chinolin absorbiert worden war, partiell an der dreifachen Bindung hydriert. Es wurden etwa 70% der für ein Mol Wasserstoff berechneten Menge aufgenommen. Durch Allylumlagerung und Wasserabspaltung mit p-Toluolsulfosäure in Toluol haben wir ein Kohlenwasserstoff-Isomerengemisch (X, Xa) erhalten, das wir durch Chromatographie an Aluminiumoxyd weitgehend auftrennen konnten.



X, Xa 7,7'-Bis-desmethyl-β-carotin $C_{38}H_{52}$

Dabei konnten wir aus den mittleren Zonen eine gut kristallisierte Substanz vom Schmp. 157° (Fig. 7a) isolieren, während aus der oberen Zone Kristalle vom Schmp. 177° (Fig. 6) erhalten wurden. Die Absorptionsspektren sind in Fig. 6 und 7 wiedergegeben. Auf Grund der Lage im Chromatogramm und der Absorptionskurve möchten wir der höher schmelzenden Form die *trans*-Konfiguration zuordnen. Zum Vergleich haben wir das Spektrum von β-Carotin aufgezeichnet. Man erkennt, daß erwartungsgemäß beim C_{38}-Kohlenwasserstoff (Xa) eine Verschiebung der Maxima ins Kurzwellige um etwa 10 mμ auftritt, bedingt durch das Fehlen von zwei seitenständigen Methylgruppen. Das Spektrum des tiefer schmelzenden Iso-

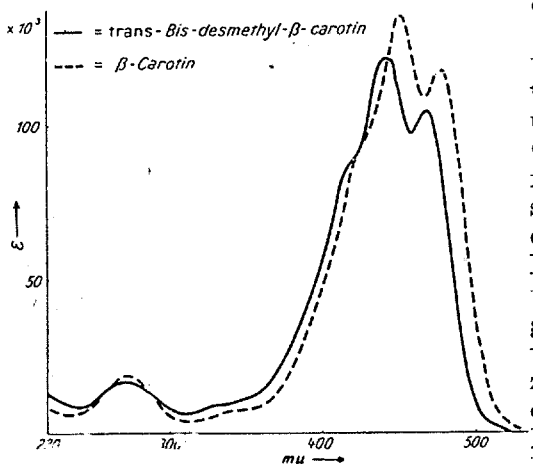


Fig. 6

[11]) L. Zechmeister, A. L. LeRosen, W. A. Schroeder, A. Polgar u. L. Pauling, Am. Soc. 65, 1940 (1943).

meren (Fig. 7a) zeigt deutlich ausgeprägt den sog. „*cis*-peak", der den von Zechmeister geforderten 140-mμ-Abstand vom langwelligsten Maximum aufweist, so daß dieser Substanz wohl eindeutig die *cis*-Konfiguration zuzuordnen ist.

Da die Ausbeute bei der Hydrierung des Acetylen-diols (VIII) zu wünschen übrig ließ, haben wir das Bis-desmethyl-carotinin (IX) direkt partiell hydriert.

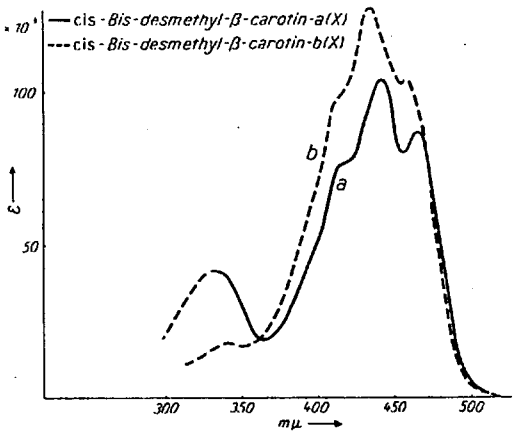


Fig. 7

Wir benutzten wiederum den Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator, nachdem wir die Substanz in Benzollösung mit Platin auf Kieselgel vorbehandelt hatten. Die so gereinigte Substanz nahm in Benzollösung glatt etwa 1 Mol Wasserstoff auf. Die Hydrierungsprodukte haben wir chromatographiert, wobei wiederum verschiedene Zonen erhalten wurden. Aus den ersten Anteilen kristallisierte eine geringe Menge gelber Nadeln, dann folgte die Hauptmenge. Wieder konnte hauptsächlich der *cis*-C_{38}-Kohlenwasserstoff (X) vom Schmp. 157° isoliert werden (Fig. 7a). Außerdem fiel noch eine andere *cis*-Verbindung an, deren Absorptionsspektrum wir ebenfalls in Fig. 7b wiedergegeben haben, und deren „*cis*-peak" nicht so ausgeprägt ist. Nach Zechmeister[11]) ist dies der Fall bei *cis*-Verbindungen, bei denen an der zentralen C=C-Bindung *cis*-Stellung vorliegt.

Den *trans*-Kohlenwasserstoff (Xa) vom Schmp. 177° (Fig. 6) konnten wir auch dieses Mal, jedoch nur in kleinerer Menge, erhalten. Die katalytische Hydrierung einer Dreifachbindung erfolgt bekanntlich allgemein in *cis*-Stellung, so daß man *trans*-Verbindungen nur durch anschließende Isomerisierung erhalten kann. In unserem Fall wurde offenbar schon durch die Aufarbeitung eine gewisse Isomerisierung erreicht. Bei der Reaktionsfolge VIII → X ist die Möglichkeit zu einer *cis-trans*-Umlagerung durch die Wasserabspaltung mittels p-Toluolsulfosäure in stärkerem Maße gegeben. Ferner muß bei Änderungen während der Aufarbeitung gegebenenfalls noch mit weiteren *cis*-Verbindungen gerechnet werden.

Experimenteller Teil

(Alle Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt)

Äthoxybutenin (III) wurde nach Johnson[6]) aus Dichlorbutin mit Natriumäthylat in Alkohol dargestellt (Sdp. 52°/28 mm), Ausbeute 30%. Nach der Methode von Viguier[7]) wurde aus einer Probe das Semicarbazon vom Schmp. 165° erhalten.

C_{18}-*Oxy-vinyläther* (IV)

In einem 1-Ltr.-Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Rührer versehen war, wurde unter Stickstoff zu 21,2 g (0,22 Mol) C_4-Äther in 80 ccm Äther eine Lösung von Lithiumphenyl in 170 ccm Äther (Gehalt 1,48 g Li = 0,214 Mol) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde $^3/_4$ Stunden zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit 40 g C_{14}-Aldehyd (0,196 Mol) in 50 ccm abs. Äther versetzt. Nach 4-stündigem Rühren bei 20° wurde eine Stunde zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zersetzt. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum bei 0,01 mm destilliert. Nach einem Vorlauf von Diphenyl ging die Hauptmenge von 165—170° über; Ausbeute 41 g (70% d. Th.). Die Zerewitinoff-Bestimmung ergab 0,96 akt. Wasserstoff.

UV-Max.: $\lambda = 230$ mμ ($\varepsilon = 10000$).

2,4-Dinitrophenylhydrazon von V. 250 mg IV wurden in 5 ccm Alkohol mit 0,5 ccm Salzsäure und 0,25 g Dinitrophenylhydrazin 5 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Es fiel ein roter Niederschlag aus, der dreimal aus Butanol umkristallisiert wurde. Schmp. 210,5°.

$C_{24}H_{29}O_4N_4Cl$ (472,96)	Ber.	C 60,94	H 6,18
	Gef.	» 61,00	» 6,25

C_{18}-*Oxy-vinyläther* (VI)

36,1 g IV wurden in 180 ccm Methanol mit 3,6 g 4-proc. Palladium-Tierkohle unter Zusatz von 3,6 ccm Chinolin hydriert. Bei einer Aufnahme von 2,45 Liter Wasserstoff wurde die Hydrierung abgebrochen. Der Katalysator wurde abfiltriert und die Substanz nach Zusatz von Wasser in Äther aufgenommen. Die Lösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 35 g.

C_{18}-*Aldehyd* (VII)

84 g Hydrierungsprodukt wurden in 1700 ccm Alkohol gelöst und 85 ccm 20-proc. Schwefelsäure hinzugefügt. Nach 12 Stunden wurde mit 5 Liter Wasser versetzt und zweimal mit Petroläther-Äthergemisch ausgeschüttelt. Die Lösung wurde eingedampft und durch Aluminiumoxyd filtriert. Das Eluat wurde eingedampft und im Hochvakuum destilliert: Sdp. 135—140°, 0,01 mm, Ausbeute 56 g.

Phenylsemicarbazon von VII. 7 g Aldehyd VII wurden mit 7 g Phenylsemicarbazid in 70 ccm Alkohol und 5 ccm Eisessig 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Schon in der Hitze begann die Abscheidung gelber Kristalle, die durch mehrstündiges Stehen im Eisschrank vervollständigt wurde. Umkristallisation aus Alkohol ergab gelbe Kristalle vom Schmp. 185—186°. Ausbeute 6 g.

$C_{25}H_{33}ON_3$ (391,55)	Ber.	C 76,69	H 8,49
	Gef.	» 76,68	» 8,39

UV.-Max. $\lambda = 333$ mμ ($\varepsilon = 86000$).

Semicarbazon. 0,2 g Aldehyd VII wurden mit 0,2 g Semicarbazid-Hydrochlorid und 0,3 g Natriumacetat in 2 ccm Alkohol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem

Erkalten wurde mit Wasser angespritzt, wobei das Semicarbazon kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmolzen die gelben Kristalle bei 186°.

UV.-Max. $\lambda = 327$ mμ ($\varepsilon = 73000$).

$C_{19}H_{29}ON_3$ (315,45)	Ber.	C 72,34	H 9,26
	Gef.	» 72,24	» 8,98

Thiosemicarbazon. 0,2 g Aldehyd VII wurden in 2,4 ccm Alkohol gelöst und in der Wärme mit 0,14 g Thiosemicarbacid in 0,8 ccm Wasser versetzt. Es wurde 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Sofort gelbliche Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert wurden, Schmp. 165°.

UV. Max. $\lambda = 365$ mμ ($\varepsilon = 83000$).

$C_{19}H_{29}SN_3$ (331,51)	Ber.	C 68,84	H 8,82
	Gef.	» 68,12	» 8,71

Dinitrophenylhydrazon. 0,4 g Phenylsemicarbazon von VII wurden mit einer Lösung von 0,2 g Dinitrophenylhydrazin in 16 ccm Methanol und 0,23 ccm Salzsäure 20 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Bereits in der Wärme begann die Abscheidung roter Kristalle. Zweimal umkristallisiert aus n-Butanol, Schmp. 233°.

$C_{24}H_{30}O_4N_4$ (438,51)	Ber.	C 65,74	H 6,89
	Gef.	» 65,44	» 6,64

C_{38}-*Acetylen-diol* (VIII)

Aus 3,5 g Magnesium und 15 g Äthylbromid wurde in 60 ccm abs. Äther eine Grignard-Lösung dargestellt, die nach dem Abklingen der Reaktion 20 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt wurde. Nach Abzentrifugieren des überschüssigen Magnesiums und der Verunreinigungen wurde in die klare Lösung unter Außenkühlung mit Wasser 8 Stunden ein mäßiger Acetylenstrom eingeleitet, wobei sich das Acetylen-dimagnesiumbromid als helles Öl unter dem Äther abschied. Der überstehende Äther wurde abdekantiert und das zurückbleibende Öl mit einer Lösung von 10 g C_{18}-Aldehyd (VII) in 50 ccm abs. Äther versetzt, wobei Erwärmung eintrat. Nun wurde der Äther im Stickstoffstrom langsam verdunstet, bis das Gemisch homogen geworden war. Nach Rühren über Nacht war der Kolbeninhalt zu einem zähen, gelben Öl erstarrt. Das Gemisch blieb weitere 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann nach dem Überschichten mit Äther mit gesättigter Ammonchlorid-Lösung zersetzt. Der Äther wurde abgehoben und die wäßrige Schicht noch zweimal ausgeäthert. Nach Waschen mit Wasser wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. V. bei 45° abgedampft. Es hinterblieb das unreine C_{38}-Acetylen-diol als dunkelbraunes, festes Harz.

Bestimmung des akt. Wasserstoffs nach Zerewitinoff Ber. 2,00, Gef. 1,56.

Die Reinigung des Diols geschah durch Chromatographie an Aluminiumoxyd nach Brockmann, das auf Stufe III—IV desaktiviert war. Mit Petroläther wurde ausgezogen und erschöpfend eluiert, wobei gelbe Lösungen mit rotvioletter Carr-Price-Reaktion durchliefen. Das Diol haftet in der Säule als gelbliche Zone, die nach unten durch vier gelbbraune Ringe begrenzt ist. Die Säule wurde nun herausgestoßen und mit Äther unter Zusatz von 5% Eisessig eluiert. Die vereinigten hellgelben Eluate wurden mit Bicarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen mit Natriumsulfat i. V. unter Stickstoff eingedunstet. Es hinterblieben 6 g eines gelbbraunen zähen Öls.

Bestimmung des akt. Wasserstoffs: Ber. 2,00, Gef. 2,03.

Mit $SbCl_3$ in Chloroform grünblaue Farbreaktion.

7,7'-Bis-desmethyl-β-carotinin (IX)

1. 6 g C_{38}-Acetylen-diol (VIII) wurden in 30 ccm Toluol gelöst und in der Siedehitze mit einer Lösung von 60 mg p-Toluolsulfosäure in 20 ccm Toluol versetzt.

Es wurde 15 Min. zum Sieden erhitzt. Während dieser Zeit färbte sich die Lösung tief dunkelrot und im Kühlrohr schieden sich feine Wassertröpfchen ab.

2. 6 g C_{38}-Acetylen-diol (VIII) wurden in 30 ccm abs. Benzol gelöst und nach Zusatz einer Lösung von 60 mg p-Toluolsulfosäure in 30 ccm Benzol 5 Stunden zum Sieden erhitzt, während ein langsamer Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet wurde. Beim beginnenden Sieden trat Rotfärbung und Abscheidung von Wassertröpfchen im Kühler ein.

Das Reaktionsgemisch nach 1. und 2. wurde nach dem Abkühlen und Zusatz von etwas Petroläther mit Natriumbicarbonat-Lösung neutral gewaschen und unter Stickstoff eingedunstet. Nach Aufnehmen in Petroläther wurde an Aluminiumoxyd (Aktivität III —IV) chromatographiert.

Beim Entwickeln mit Petroläther wanderte eine orangerot gefärbte breite Zone langsam durch die Säule, während eine hellgelbe Schicht, die durch gelbbraune Ringe nach unten begrenzt war, in der Säule haften blieb. Das Petrolätherеluat wurde nochmals in gleicher Weise chromatographiert. Die erste Fraktion hinterließ beim Eindampfen ein nicht kristallisierendes rotes Öl, die übrigen wurden i.V. unter Stickstoff eingedampft, bis ein Rückstand von etwa 5 ccm hinterblieb.

Dann wurde ohne Kapillare bei Zimmertemperatur weiter eingedunstet, wobei sich das Bis-desmethyl-β-carotinin in Form roter Kristalle im Kolben abschied. Nach Lösen in Schwefelkohlenstoff wurde das vierfache Volumen Äthanol zugesetzt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Dabei kristallisierte die Substanz in Form lanzettähnlicher Nadeln, die bei 174° (IX) im evakuierten Röhrchen schmolzen.

$C_{38}H_{50}$ (506,78) Ber. C 90,06 H 9,95
Gef. » 89,02 » 9,61

Aus der Säule wurde dann das hydroxylhaltige Material mit Äther und 5-proc. Eisessig eluiert und in gleicher Weise erneut der Wasserabspaltung unterworfen, wobei weitere Kristalle des Kohlenwasserstoffs (IX) gewonnen werden konnten.

17,96, 11,86 mg Substanz wurden mit 238, 179 mg Pt/SiO_2 in 2 ccm Eisessig und 2 ccm Cyclohexan hydriert:

Aufnahme 9,40, 6,17 ccm H_2 (red.). Ber. 9,53, 6,28 ccm H_2; entspr. 11,84, 11,79 Doppelbindungen.

7,7'-Bis-desmethyl-β-carotin (X, Xa)

1. Hydrierung des C_{38}-Acetylen-diols (VIII)

Das Diol (VIII) wurde zunächst in vorhydriertem Petroläther gelöst (Sdp. 60 bis 80°) und die Lösung mit Pt/SiO_2 (13-proc.) geschüttelt, filtriert und eingeengt. 0,5 g so vorbehandeltes Diol in 7 ccm Petroläther wurden unter Zusatz von 0,05 ccm Chinolin mit 300 mg $Pd/CaCo_3$ hydriert. Nach Aufnahme von 18,95 ccm wurde die Hydrierung abgebrochen (ber. für 1 Mol H_2 20,4 ccm). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit Petroläther verdünnt und dieses mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen. Die getrocknete Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in 10 ccm Toluol aufgenommen und die Lösung in der Siedehitze mit 10 mg p-Toluolsulfosäure in Toluol versetzt. Nach 15 Min. Erhitzen kühlte man ab und wusch die Lösung neutral. Danach wurde eingedampft, der Rückstand in Petroläther gelöst und an einer Säule von 2 × 30 cm Al_2O_3 (Aktivitätsstufe III—IV) chromatographiert. Die zuerst anfallenden Anteile kristallisierten nicht, dann folgte eine orange Zone, aus der rote Kristalle erhalten wurden. Aus Schwefel-

kohlenstoff/Alkohol umkristallisiert, Schmp. 155—157° (X) ($\lambda_{max.}$ = 415, 442, 465 mμ, Fig. 7a). Aus der nächsten Zone konnten ebenfalls Kristalle isoliert werden, Schmp. 176—178° (Xa) ($\lambda_{max.}$ = 416, 443, 469 mμ, Fig. 6).

2. Hydrierung des Kohlenwasserstoffs IX

160 mg Bis-desmethyl-β-carotinin, das vorher mit Pt/SiO_2 in Benzol vorbehandelt war, wurden in 20 ccm Benzol mit 445 mg $Pd/CaCO_3$ unter Zusatz von 0,05 ccm Chinolin hydriert[12]). Nach 80 Min. waren 8,0 ccm H_2 aufgenommen (Ber. für 1 Mol H_2: 7,7 ccm). Die filtrierte Lösung wurde an Al_2O_3 chromatographiert. Man eluierte mit Petroläther, dem steigende Mengen Benzol zugesetzt wurden. Die ersten vier Fraktionen gaben beim Eindampfen rote Kristalle vom Schmp. 152—154°. Diese wurden aus Benzol/Methanol umkristallisiert, dabei wurden zwei verschiedene Isomere erhalten, hellrote, feine Kristalle vom Schmp. 158° (Fig. 7b) und dunkelrote Nadeln vom Schmp. 155—157° ($\lambda_{max.}$ = 415, 442, 465 mμ, Fig. 7a). Dieses letztere Isomere ist im Hinblick auf die Übereinstimmung der Absorptionsspektren als identisch mit dem *cis*-Isomeren vom Schmp. 155—157° aus der vorangehenden Reaktion 1 anzusprechen.

$C_{36}H_{52}$ (508,8)	Ber.	C 89,70	H 10,30
	Gef.	» 89,59	» 10,26

Aus der 5. Fraktion konnte eine geringe Menge Kristalle vom Schmp. 175—177° erhalten werden, die mit den bei 1. erhaltenen Kristallen vom Schmp. 176—178° auf Grund des Spektrums als identisch anzusehen sind ($\lambda_{max.}$ 415, 441, 468 mμ, vgl. Fig. 6).

Synthesen in der Carotinoid-Reihe, XIV[1])

Aufbau des β-Carotins

Von *Hans Herloff Inhoffen*, *Horst Pommer* und *Ferdinand Bohlmann*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingelaufen am 14. Juni 1950)

Das β-Carotin ist der am weitesten verbreitete Vertreter der natürlichen Carotinoide. Schon 1831 wurde dieses Pigment — allerdings noch nicht in einheitlicher Form — von Wackenroder isoliert. Seit H. Steenbock[2]) vor etwa 30 Jahren die Vermutung aus-

[12]) Der Katalysator, dessen Herstellung von Dr. Lindlar ausgearbeitet worden ist, sowie β-C_{14}-Aldehyd wurden uns von der Fa. Hoffmann-La Roche zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren Dank sagen.

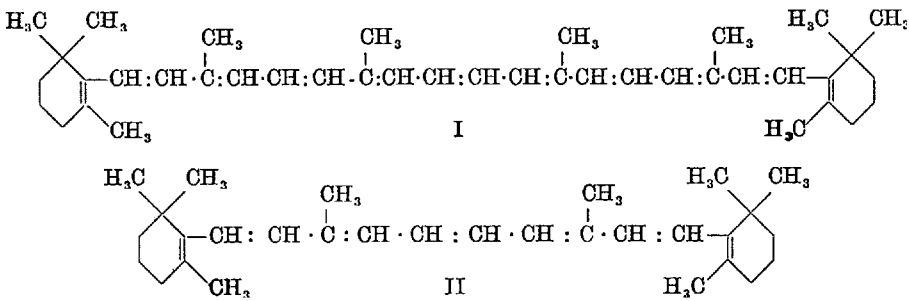
[1]) XIII. Mittlg., Abhandlungen der Braunschweigischen Wissenschaftl. Ges., Braunschweig, Juli 1950.

[2]) J. biol. Chem. 46, Proced. XXXII (1921).

sprach, daß zwischen dem Carotin und dem Vitamin A ein Zusammenhang bestände, wurde dieser Naturfarbstoff von vielen Arbeitskreisen intensiv untersucht. B. v. Euler, H. v. Euler und P. Karrer[3]) stellten dann eindeutig die Provitamin A-Funktion des β-Carotins fest. Doch erst hundert Jahre nach seiner Entdeckung konnte die Konstitution aufgeklärt werden. Das Ergebnis der Arbeiten von R. Willstätter[4]), L. Zechmeister[5]), R. Pummerer[6]), P. Karrer[7]), R. Kuhn[8]) und ihren Mitarbeitern war die heute noch gültige Formel (I) für das β-Carotin, für deren endgültige Bestätigung lediglich noch die Synthese fehlte.

Im Jahre 1947 gelang zwar die künstliche Darstellung des Vitamins A[9]), doch konnte bis vor kurzem keine Synthese eines natürlichen C_{40}-Carotinoids durchgeführt werden, obwohl von verschiedenen Seiten[10]) Versuche in dieser Richtung unternommen worden waren.

Vor einiger Zeit berichteten wir über die Darstellung eines Kohlenwasserstoffs (II)[11]), der bereits Ähnlichkeit mit dem β-Carotin besaß.



I

II

[3]) Helv. **12**, 278 (1929).

[4]) R. Willstätter u. W. Mieg, A. **355**, 1 (1907).

[5]) L. Zechmeister, L. v. Cholnoky u. V. Vrabély, B. **61**, 566 (1928); B. **66**, 123 (1933).

[6]) R. Pummerer u. L. Rebmann, B. **61**, 1099 (1928); B. **64**, 492 (1931).

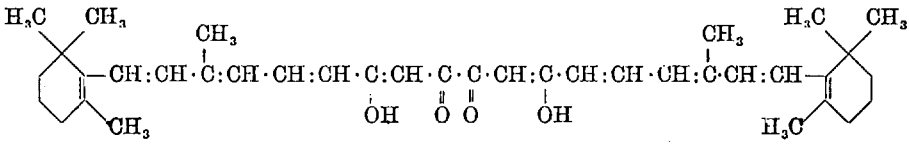
[7]) P. Karrer u. A. Helfenstein, Helv. **12**, 1142 (1929); P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli u. A. Wettstein, Helv. **13**, 1084 (1930); P. Karrer u. R. Morf. Helv. **14**, 1033 (1931).

[8]) R. Kuhn, u. L. Ehmann, Helv. **12**, 904 (1929); R. Kuhn, A. Winterstein u. L. Karlowitz, Helv. **12**, 64 (1929); R. Kuhn u. G. L'Orsa, B. **64**, 1732 (1931); R. Kuhn u. A. Winterstein, B. **66**, 429 (1933); R. Kuhn u. H. Brockmann, A. **516**, 95 (1935); B. **65**, 894 (1932); H. **213**, 1 (1932); B. **66**, 1319 (1933); B. **67**, 1408 (1934).

[9]) O. Isler u. Mitarb., Helv. **30**, 1911 (1947); D. van Dorp u. J. Arens, Nature **160**, 189 (1947).

[10]) J. Schmitt, A. **547**, 115 (1941); N. Milas, Am. Soc. **70**, 2862 (1948); L. F. Deemer, L. Lutwak u. F. M. Strong, Am. Soc. **70**, 154 (1948); P. Karrer u. R. Schwyzer, Helv. **31**, 1055 (1948).

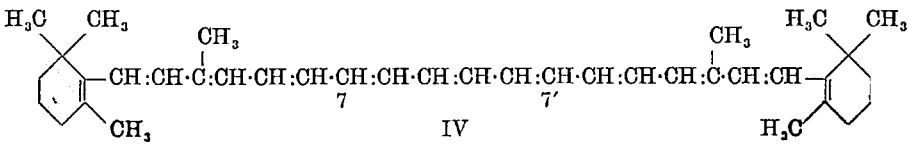
[11]) H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Bohlmann, A. **561**, 26 (1948); H. H. Inhoffen, H. Pommer u. E.-G. Meth, A. **565**, 45 (1949).



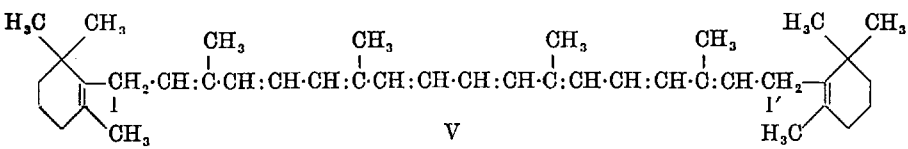
III

Ferner wurde der Aufbau eines C_{38}-Tetraketons[12]) erreicht, das bis auf zwei seitenständige Methylgruppen das ganze Kohlenstoffgerüst des Carotins aufwies (III).

In Fortführung dieser Arbeiten gelang kürzlich die Synthese des 7,7′-Bis-desmethyl-β-carotins[13]) (IV) und fernerhin die des 1,1′-Dihydro-β-carotins[14]) (V).



IV



V

In zwei kurzen Mitteilungen[15]) [16]) konnten wir dann schließlich nahezu gleichzeitig zwei Totalsynthesen des β-Carotins (I) bekanntgeben.

Will man eine Molekel, wie sie das β-Carotin darstellt, synthetisch aufbauen, so ist es zweckmäßig, zunächst einmal rein theoretisch eine Zerlegung in solche Teilstücke vorzunehmen, die erstens leicht zugänglich sind und zweitens für eine Resynthese in praxi geeignet erscheinen.

Der ersten unserer Carotin-Synthesen liegt folgende Aufteilung der Kohlenstoffzahl 40 zugrunde.

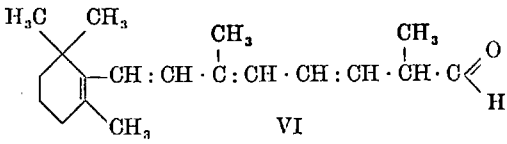
a) $C_{14}+C_5=C_{19}$

und b) $C_{19}+C_2+C_{19}=C_{40}$.

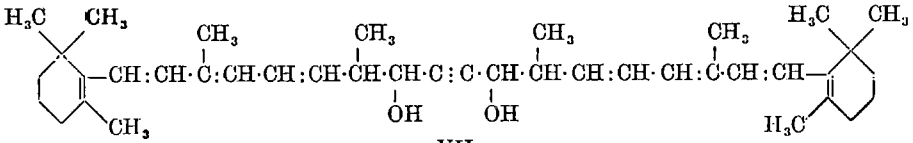
---

[12]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, A. 561, 13 (1948).
[13]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. G. Rummert, A. 569, 226 (1950).
[14]) H. H. Inhoffen, H. Pommer u. E.-G. Meth, Chem. Ztg. 74, 211 (1950).
[15]) H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram u. H. Pommer, Chem. Ztg. 74, 285 (1950).
[16]) H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Bohlmann, Chem. Ztg. 74, 309 (1950).

Es wurde also zunächst ein C_{19}-Aldehyd (VI) aufgebaut, dessen Kondensation mit Acetylen ein Gemisch von β-C_{40}-Acetylen-diol-Isomeren der Formel VII ergab.

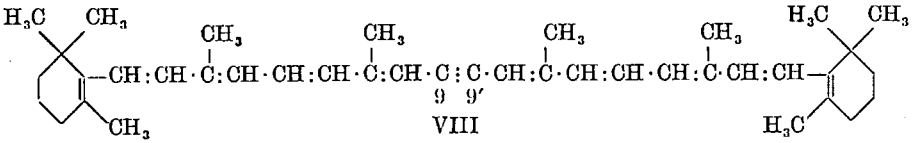


VI



VII

Hieran schlossen wir die Wasserabspaltung an, die zum β-Carotin-9,9′-in, bzw. 9,9′-Dehydro-β-carotin $C_{40}H_{54}$ (VIII) führte.



VIII

Durch partielle Hydrierung und anschließende Isomerisierung des zunächst entstandenen *cis*-β-Carotins mittels Jod gelangten wir von dieser Verbindung erstmalig zum synthetischen kristallisierten β-Carotin (I)[15]).

In der nun folgenden Arbeit wird eine zweite Möglichkeit der Aufteilung der β-Carotin-molekel dargelegt, die bei der Resynthese ebenfalls das β-Carotin lieferte. Diesem Synthese-Weg liegt folgendes Aufbauprinzip zugrunde[16]):

$$a_1)\ C_{13} + C_3 = C_{16}$$

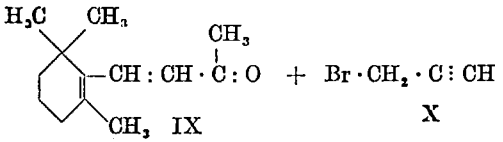
und

$$b_1)\ C_{16} + C_8 + C_{16} = C_{40}.$$

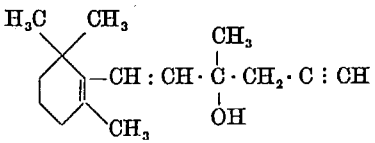
Über die erste Stufe a_1, den Aufbau des C_{16}-Bausteins, berichteten wir bereits ausführlich in unserer V. und IX. Mitteilung[11]) [17]). Als Ausgangsmaterial diente das technisch gut zugängliche C_{13}-Keton β-Jonon (IX). Durch Umsetzung dieses Ketons mit Propargylbromid (X), wobei Zink als Kondensationsmittel benutzt wird, konnte in glatter Reaktion die schon von O. Isler[18]) beschriebene β-C_{16}-Oxy-äthinyl-Verbindung (XI) erhalten werden.

[17]) H. H. Inhoffen, H. Pommer u. E.-G. Meth, A. 569, 74 (1950).

[18]) Schweizer Patent 258514, Hoffmann-La Roche, Basel, vom 16. Mai 1949.

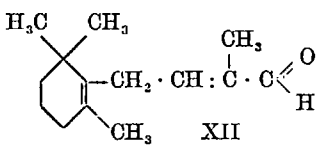


IX X

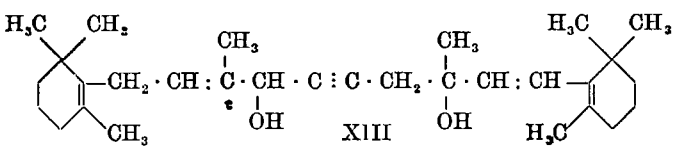


XI

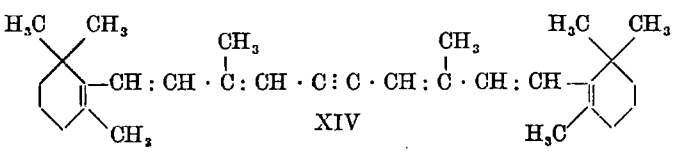
Die gute Brauchbarkeit von XI zum synthetischen Aufbau von Carotinoiden hatten wir schon eindeutig festgestellt[17]). Durch Überführung der freien Äthinylgruppe in die magnesium- oder besser, lithiumorganische Verbindung und Kondensation der letzteren mit β-C_{14}-Aldehyd (XII) gelang es uns, ein unsymmetrisches β-C_{30}-Acetylen-diol (XIII) darzustellen, dessen einseitige Allylumlagerung und doppelte Wasserabspaltung zu dem schon früher beschriebenen Carotinoid-Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{42}$ (XIV)[11]) führte.



XII

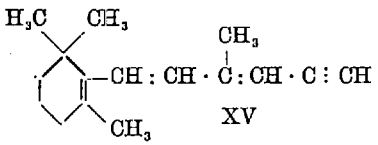


XIII



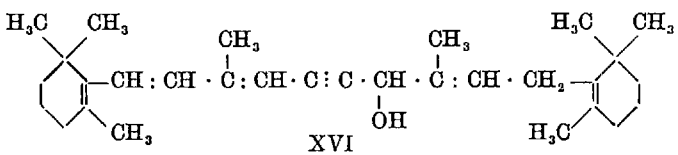
XIV

Wir haben uns jedoch nicht damit begnügt, nur die β-C_{16}-Oxyäthinyl-Verbindung (XI) auf ihre Brauchbarkeit für Carotinoidsynthesen hin zu untersuchen, sondern haben auch das Wasserabspaltungsprodukt, den β-C_{16}-Äthinyl-Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{22}$ (XV) eingehend studiert, und die Ergebnisse in unserer IX. Mitteilung (vom 8. April 1950) [17]) beschrieben.



XV

Dieser Kohlenwasserstoff (XV) war zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen in der Literatur lediglich erwähnt worden. So hatten ihn N. A. Milas und Mitarbeiter[19]) als Öl beschrieben, und von O. Isler[20]) war er in einem Referat mit einem Schmp. von 51—52° nur kurz erwähnt worden. Durch Dehydratisierung mit wasserfreier Oxalsäure konnten wir in 28-proc. Ausbeute aus XI den β-C_{16}-Äthinyl-Kohlenwasserstoff XV gewinnen[17]). Er fiel in prächtigen, stark lichtbrechenden Würfeln vom Schmp. 49° an. Durch Vergleich mit einem uns von O. Isler liebenswürdigerweise überlassenen Präparat konnten wir die Identität beider Verbindungen feststellen. Zur Sicherung der Konstitution und im Hinblick auf seine Verwendung zur Synthese von Carotinoiden haben wir XV nach Überführung in eine metallorganische Verbindung mit β-C_{14}-Aldehyd (XII) kondensiert. Dabei erwies sich Lithium gegenüber Magnesium als die günstigere Metallkomponente. Aus der Kondensation resultierte ein β-C_{30}-Acetylen-alkohol (XVI), der nach Allylumlagerung und Wasserabspaltung den bereits oben angeführten Carotinoid-Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{42}$ (XIV) ergab.



XVI

Während dieser Arbeiten erhielten wir Kenntnis von einer Mitteilung von P. Karrer und C. H. Eugster[21]) über eine Darstellung des Octen-4-dions-(2,7) (XVII).

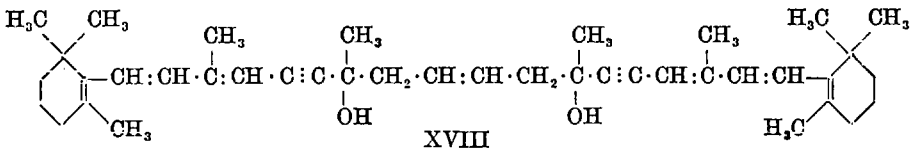
XVII

Es war klar, daß die Kombination des von uns erhaltenen β-C_{16}-Äthinyl-Kohlenwasserstoffs $C_{16}H_{22}$ (XV) mit dem „Karrerschen Diketon" (XVII) zu C_{40}-Carotinoiden führen könnte. Da

[19]) N. A. Milas, J. W. Lee, E. Sakal, H. C. Wohlers, N. S. McDonald, F. X. Grossi u. H. F. Wright, Am. Soc. **70**, 1584 (1948).
[20]) Chimia **3**, 150 (1949).
[21]) Helv. **32**, 1934 (1949).

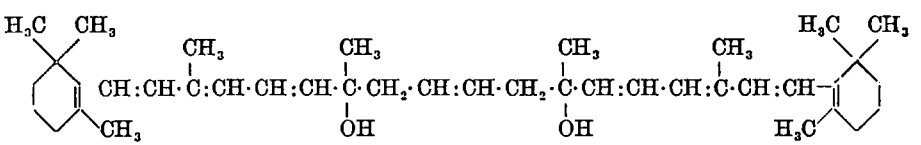
wir zu diesem Zeitpunkt annehmen durften, daß uns allein der kristallisierte C_{16}-Körper (XV) zur Verfügung stand, kondensierten wir diesen mit dem von P. Karrer und C. H. Eugster beschriebenen Octen-4-dion-(2,7)[22]).

Auf Grund unserer Erfahrungen machten wir die lithiumorganische Verbindung des β-C_{16}-Äthinyl-Kohlenwasserstoffs zum Ausgangspunkt unserer Synthese. Nach Umsetzung mit Octen-4-dion-(2,7) gelangten wir zu einem hochmolekularen Kondensationsprodukt, das nach Reinigung durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd oder nach Verteilung zwischen 95-proc. Methanol und Petroläther aus der Hypophase als hellgelbes, zähes Öl anfiel. Auf Grund des chemischen und spektralen Verhaltens dürfte es sich um ein Gemisch von isomeren β-C_{40}-Diin-diolen der Konstitution XVIII handeln.



XVIII

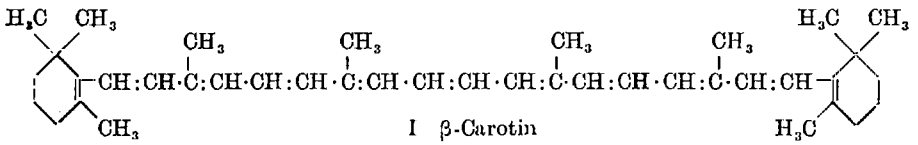
Zur partiellen Anlagerung von Wasserstoff an die beiden Acetylenbindungen in XVIII war es notwendig, alle Katalysatorgifte sorgfältig zu entfernen, was durch Schütteln mit Platinkohle in abs. Alkohol gelang. Als Katalysator benutzten wir danach Palladiumkohle, an die vor Gebrauch Chinolin adsorbiert worden war, derart, daß nach Absättigung der Acetylenbindungen keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr erfolgte. Die partiell hydrierte Verbindung XIX stellte ein hellgelbes, zähes Öl dar.



XIX

Aus dem so gewonnenen ditertiären β-C_{40}-Diol (XIX) konnten wir schließlich durch Behandlung mit p-Toluolsulfosäure in abs. siedendem Toluol zwei Mole Wasser abspalten.

[22]) Die Synthese des Octendions hatte uns bereits unabhängig von Karrer beschäftigt. Über den von uns durchgeführten neuartigen Aufbau dieses Diketons werden wir in Kürze berichten.



I β-Carotin

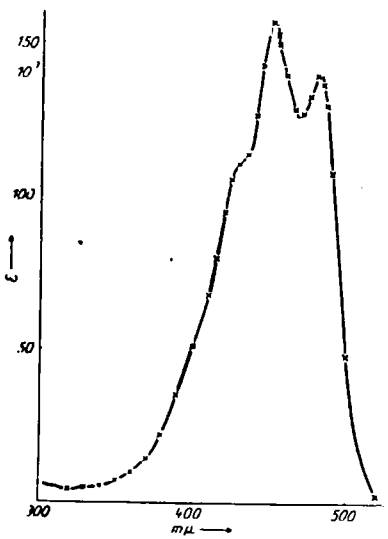


Fig. 1

Bemerkenswert erscheint, daß es günstig ist, eine relativ große Menge an p-Toluolsulfosäure zu benutzen.

Nach Verteilung zwischen 90-proc. Methanol und Petroläther wurde die Epiphase an Aluminiumoxyd chromatographiert, und im Anschluß an das Entwickeln des Chromatogramms mit Benzol/Petroläther (1:6) wurde aus einer der so erhaltenen Zonen *trans*-β-Carotin (I) isoliert. Aus Petroläther-Alkohol bildete es tiefdunkelrote, fast violette Blättchen, die bei 178—179° (unkorr.) schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem β-Carotin zeigte keine Depression. Das Absorptionsspektrum war mit dem des nat. β-Carotins (vgl. Fig. 1) völlig identisch.

Beschreibung der Versuche

Metallierung des β-C_{16}-Acetylen-Kohlenwasserstoffs XV mit Lithiumphenyl und der Umsatz mit Octendion (XVII) zum ditert. β-C_{40}-Acetylendiol (XVIII)

6,4 g β-C_{16}-Kohlenwasserstoff (XV) vom Schmp. 49° wurden in 100 ccm abs. Äther gelöst und zu dieser Lösung unter Rühren und Kühlung (Temp. max. 0°) eine Lösung von Lithiumphenyl (204 mg Li enthaltend) in abs. Äther zugetropft. Nach 7-stündigem Rühren bei 0° hatte sich ein milchig weißer Niederschlag abgesetzt. Es wurde nun tropfenweise eine Lösung von 1 g Octendion (XVII) in 50 ccm abs. Äther gelöst zugegeben, wobei die Temperatur weiterhin auf 0° gehalten wurde. Nach beendetem Zufügen der Octendion-Lösung (innerhalb etwa 30 Min.) wurde das Reaktionsgefäß über Nacht in ein Eisbad gestellt, so daß die Temperatur langsam auf Zimmertemperatur kam. Danach wurde noch 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzen des Reaktionsgemisches mit 10-proc. Phosphorsäure, Waschen mit wäßriger Bicarbonat-Lösung, Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. V. vordampft. Der Rückstand war ein zähes, hellbraunes Öl (7,9 g).

Die Isolierung des ditert. β-C_{40}-Acetylendiols (XVIII) geschah auf zwei Wegen:

a) Durch chromatographische Adsorption an Al_2O_3 oder
b) durch Verteilung zwischen Petroläther und 95-proc. Methanol.

Methode a.

Die 7,9 g Öl wurden in möglichst wenig Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd, an das Morin adsorbiert war (nach Brockmann[23]), Akt. 3—4[24])), chromatographiert. Nach dem Aufziehen mit Petroläther wurde alles mit Petroläther/Benzol (1:1) Eluierbare aus der Säule entfernt. Beim Bestrahlen des Chromatogramms mit einer Quarzlampe zeigten sich am oberen Ende eine kleine Harzzone und unmittelbar darunter zwei fast aneinander stoßende ausgelöschte Zonen. Diese beiden Zonen wurden herausgeschnitten und mit Aceton eluiert. Die Gesamtmenge betrug 2,2 g an öligem XVIII.

Aktive H: 1,75 bei 20°. $\lambda_{max.}$ in Äther 283 mμ.

Methode b.

Aus einem gleichartigen Ansatz wurden 7 g Roh-kondensationsprodukt gewonnen. Diese wurden in 200 ccm Petroläther gelöst und 5-mal mit je 200 ccm 95-proc. Methanol ausgeschüttelt. Die vereinigten Methanollösungen wurden noch 2-mal mit je 150 ccm Petroläther behandelt. Nach Versetzen der Hypophase mit Wasser und Extrahieren mit Äther, Waschen mit Wasser und Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. blieben 3,2 g eines hellgelben, zähen Öles zurück (XVIII).

Aktive H: 1,9 bei 20°. $\lambda_{max.}$ in Methanol 284 mμ.

Mit Antimontrichlorid in Chloroform zeigte sich eine grüne, schnell in Blau übergehende Färbung.

Partielle Hydrierung des ditert. β-C_{40}-Acetylen-diols (XVIII)

Die vorstehend erhaltenen 3,2 g Öl wurden in 75 ccm abs. Alkohol gelöst und die Lösung mit 1,8 g 4-proc. Platinkohle 30 Min. geschüttelt, von der Platinkohle abfiltriert und mit 300 mg 4-proc. Palladiumkohle versetzt, an die Chinolin adsorbiert war. Bei der nachfolgenden Hydrierung wurden etwa 70% des berechneten Wasserstoffs aufgenommen. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde die alkoholische Lösung weitgehend i. V. eingeengt, mit Äther versetzt und zur Entfernung des Chinolins mit 10-proc. Phosphorsäure ausgeschüttelt, anschließend mit wäßriger Bicarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat i. V. eingedampft. Als Rückstand blieben 2,9 g eines zähen, hellgelben Öles (XIX).

$\lambda_{max.}$ in Äther 286 mμ.

Mit Antimontrichlorid in Chloroform zeigte sich eine sofortige Blaufärbung.

Wasserabspaltung aus dem ditert. β-C_{40}-Diol (XIX) zum β-Carotin (I)

Die vorstehend erhaltenen 2,9 g Öl wurden in 200 ccm abs. Toluol gelöst und am Steigrohr unter Durchleiten von Stickstoff zum Sieden erhitzt; dann wurden 120 mg p-Toluolsulfosäure zugesetzt, wobei starkes Aufsieden eintrat und die hellgelbe Toluollösung sich tiefrot färbte. Nach 20 Min. Sieden wurde abgekühlt und 200 ccm Petroläther zugesetzt. Dann wurde die Toluol-Petroläther-Lösung 4-mal mit je 200 ccm 90-proc. Methanol ausgeschüttelt. Die nunmehr rein rote Epiphase wurde gut mit Wasser behandelt und nach Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel i. V. verdampft. Der dunkelrote, zähe Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und an Al_2O_3 (Akt. 1—2[24])) chromatographiert. Das Chromatogramm wurde anschließend durch Zusatz von 15% Benzol zum Petroläther entwickelt.

---

[23]) H. Brockmann u. F. Volpers, Ber. **80**, 77 (1947).

[24]) H. Brockmann u. H. Schodder, Ber. **74**, 71 (1941).

Im wesentlichen konnten vier Hauptzonen beobachtet werden. Von oben nach unten:

1. Zone dunkel (Harzzone),
2. Zone dunkelrot,
3. Zone hellrot
4. Zone gelb.

Die 2. und 3. Zone wurden herausgeschnitten und getrennt an Aluminiumoxyd (Akt. 4) im Durchlauf mit Petroläther als Eluierungsmittel chromatographiert.

Nach Lösen der so erhaltenen roten Öle in Schwefelkohlenstoff, Zusatz von Alkohol und Einengen der Lösung konnten insgesamt 26 mg roter Kristalle erhalten werden. Durch Umkristallisieren aus Petroläther/Alkohol wurden dunkelrote, fast violette Blättchen vom Schmp. 178—179° (unkorr.) erhalten, die mit natürlichem β-Carotin keine Schmelzpunktsdepression zeigten.

λ max. 452—453 mμ (ε = 158000),
λ max. 481—482 mμ (ε = 141000) (Petroläther).

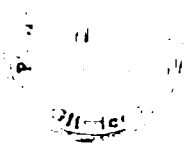
$C_{40}H_{56}$ (536,89) Gef. C 89,39 H 10,39
Ber. » 89,48 » 10,52

Sämtliche Operationen wurden unter reinstem Stickstoff durchgeführt.

Berichtigung

Band 569, S. 13, Z. 21 v. u. lies Conessin statt Apoconessin.

(Abgeschlossen am 14. August 1950)



Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: Anton Burger, Weinheim (Bergstraße). — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim (Bergstraße). Printed in Germany. — Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei, GmbH., Darmstadt

Das zukunftsreiche Forschungsgebiet

Radioaktive Indikatoren in der Biologie

M. D. KAMEN

Radioactive tracers in biology

An introduction to tracers methodology

2. Auflage 1948, 281 Seiten DM 37.– (Academic Press, New York)

Zu beziehen vom Verlag Chemie, Weinheim

Das Buch bietet den neusten Wissensstand auf dem Gebiet biologischer und physiologischer Untersuchungen mit radioaktiven Indikatoren.

Die rund 2000 Literaturangaben zeugen von der Intensität, mit der in letzter Zeit diese Methode benutzt worden ist.

Aus dem Inhalt: Grundlagen der Kernphysik / Anwendung, Gewinnung und Nachweis radioaktiver Isotope und ihre Strahlungseigenschaften / Anwendung der Isotopen als Indikatoren auf analytischem Gebiet (Nachweis von Spuren) / Anwendung auf Stoffwechselprozesse in vitro und in vivo / Isotope der in der Biologie und Medizin interessierenden Elemente / Anwendung radioaktiver Isotope auf medizinischem Gebiet.

VERLAG CHEMIE, GMBH., WEINHEIM / BERGSTRASSE

KARL LOHMANN

Anleitungen zum physiologisch-chemischen Praktikum

1948 · 204 Seiten mit 13 Abbildungen · Halbleinen DM 7.—

„Dies Buch bietet mehr, als sein Titel verrät, und leitet nicht nur zur praktischen Ausführung aller wichtigen physiologisch-chemischen Reaktionen an. Wer es durchstudiert, arbeitet sich an Hand der praktischen Aufgaben in anschaulicher Weise in die ganze physiologische Chemie ein."

K. Felix in „Angew. Chem." 62. Jg. 1950, Heft 4

*

LUDWIG und ADELHEID KOFLER

Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische

1945 · 205 Seiten mit 109 Abbildungen und zahlreichen Tabellen

Halbleinen DM 14.—

„Nach Meinung des Referenten sollten die Koflerschen Methoden in allen Organiker-Laboratorien Eingang finden."

Anschütz in „Kolloid-Zeitschr." Bd. 114, Heft 1

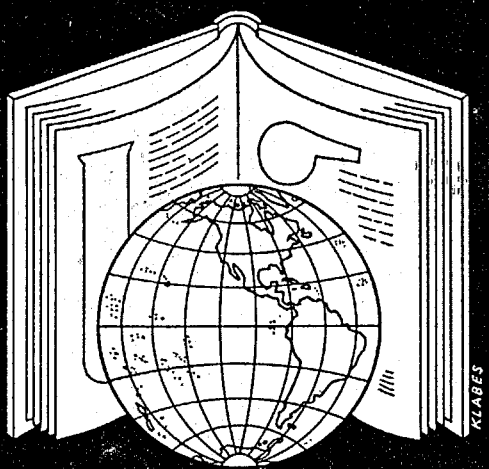
„ . . . So liegt, im Ganzen gesehen, ein Werk vor uns, das für den analytischen Chemiker von unschätzbarem Wert ist. Die Vff. haben auf ihrem Sondergebiet Pionierarbeit in gediegenster Form geleistet, wofür ihnen die Fachwelt zu größtem Dank verpflichtet ist . . . "

Tschirch in „Dtsch. Chem.-Zeitschr.", 2. Jg. 1950, Heft 1/2

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

In rascher Folge erscheinen jetzt
die noch ausstehenden Teile des

INTERNATIONALEN STANDARDWERKS
DER ANORGANISCHEN CHEMIE



GMELINS HANDBUCH
DER ANORGANISCHEN CHEMIE

8. AUFLAGE

Verlangen Sie den soeben fertiggestellten
ausführlichen Prospekt

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

Soeben erschienen:

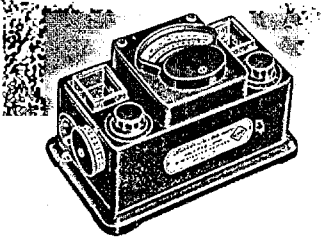
Syst.-Nr. 28
CALCIUM
Teil A, Lief. 1
Geschichtliches
I, I, 68 Seiten
kart. DM 15.50

Syst.-Nr. 10
SELEN
Teil A, Lief. 2
Elektr. Eigenschaften, Tl. 1
IV, 122 Seiten, m. 106 Fig.
kart. DM 28.—

Syst.-Nr. 62
GOLD
Teil A, Lief. 1
Geschichtliches
I, I, 100 Seiten
kart. DM 22.50

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM/BERGSTRASSE

Neues, verbessertes Universal-Kolorimeter, Modell IV



Erhöhte Empfindlichkeit · Doppelskala für Extinktion und Absorption · Eingebauter Stabilisator Umschaltbar für Zeiger-Instrument und Multiflex-Galvanometer · Neuer Interferenzfilter

Günstiger Preis: 480 DM

Verlangen Sie bitte Druckschriften

DR. B. LANGE

BERLIN-ZEHLENDORF, Hermannstraße 14-18 · Telefon 84 81 22

Die 1868 erstmalig erschienenen

BERICHTE
DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

werden seit 1948 fortgesetzt durch die Zeitschrift

CHEMISCHE BERICHTE

Herausgeber: Prof. Dr. Clemens Schöpf

Sechs Hefte im Jahr. Jahresbezugspreis DM 45,—. Vom 84. Jahrgang (1951) ab werden jährlich 8 Hefte erscheinen

Die *„Chemischen Berichte"* bringen in Fortführung der Tradition der bis 1944 erschienenen *„Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft"* Originalabhandlungen aus allen Gebieten der Chemie

VERLAG CHEMIE, GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

Verlangen Sie bitte unseren

ANTIQUARIATS-KATALOG CHEMIE

Neue Folge Nr. 3 mit 558 Nummern

und unser neues

VERLAGS-VERZEICHNIS 1950

Die Zusendung erfolgt kostenlos

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM / BERGSTRASSE

Alle den Anzeigenteil betreffenden Anfragen und Zuschriften sind ausschließlich zu richten an:
Verlag Chemie, GmbH., Anzeigenverwaltung, Weinheim/Bergstr.